



Cyclisations métallo-catalysées pour la synthèse de composés indoliques polycycliques

Valérian Gobé

► To cite this version:

Valérian Gobé. Cyclisations métallo-catalysées pour la synthèse de composés indoliques polycycliques. Chimie organique. Université Paris-Saclay, 2015. Français. NNT : 2015SACLS057 . tel-01374860

HAL Id: tel-01374860

<https://theses.hal.science/tel-01374860>

Submitted on 2 Oct 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

NNT : 2015SACLS057

THESE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
PREPAREE A
L'UNIVERSITE PARIS SUD

ECOLE DOCTORALE N°571
Sciences Chimiques : Molécules, Matériaux, Instrumentation et Biosystèmes
Spécialité de doctorat : Chimie

Par

Valérian GOBÉ

Cyclisations métallocatalysées pour la synthèse de composés indoliques
polycycliques

Présentée et soutenue à Gif-sur-Yvette le 23 Octobre 2015

Composition du Jury :

Dr. Damien BONNE	ISM2	Rapporteur
Dr. Stellios ARSENIYADIS	CBI	Rapporteur
Dr. Maxime VITALE	IRCP	Examineur
Dr. Emmanuelle SCHULZ	ICMMO	Président du jury
Dr. Angela MARINETTI	ICSN	Examineur
Dr. Xavier GUINCHARD	ICSN	Directeur de thèse

Remerciements

Avant de remercier toutes les personnes qui m'ont entouré et apporté leur soutien durant ces 3 années, je souhaite partager une histoire à laquelle je tiens particulièrement.

« Un jour, un grand incendie se déclare dans la forêt. Tous les animaux, terrifiés, observent impuissants ce désastre. Seul le petit colibri, aussi frêle que déterminé, s'active en allant chercher quelques gouttes d'eau dans son bec, qu'il jette sur le feu, recommençant son manège sans relâche.

Au bout d'un moment, le tatou agacé par cette activité inutile à ses yeux, lui dit :

- Colibri ! Tu n'es pas un peu fou ? Tu crois que c'est avec ces gouttes d'eau que tu vas éteindre le feu ?

Le colibri répond :

- Je le sais, mais moi, au moins, je fais ma part. »

Pierre Rabhi

(Humaniste, essayiste, agriculteur biologiste, romancier et poète)

Je souhaite tout d'abord remercier le Pr Max Malacria de m'avoir permis de réaliser ma thèse à l'ICSN ainsi que le Dr Angela Marinetti de m'avoir permis de poursuivre mes travaux dans les meilleures conditions.

Je veux ensuite remercier les Dr Emmanuelle Schulz, Damien Bonne, Stellios Arseniyadis et Maxime Vitale de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger mon travail de thèse et d'avoir conduit les discussions qui ont fait suite à la présentation de mes travaux. J'ai beaucoup apprécié la qualité de la discussion et la perspicacité des remarques et questions qui m'ont été posées. Il est très agréable que mon travail ait été jugé par des personnes aussi respectables qu'agréables.

Merci Angela Marinetti pour m'avoir accueilli dans votre équipe. Je n'aurai pas pu espérer réaliser ma thèse dans un meilleur laboratoire que celui-ci. J'ai apprécié vos conseils, votre disponibilité et votre clairvoyance est un exemple pour moi. Vous avez créé une très belle équipe, avec d'excellents scientifiques et Hommes, à votre image.

Je remercie mon directeur de thèse, Xavier Guinchard, qui fut bien plus pour moi. Tu as énormément contribué à mon développement scientifique ainsi qu'aux compétences annexes qui découlent du doctorat. Tu as toujours été à mon écoute, disponible pour me conseiller, m'aiguiller et me rassurer. Au-delà des travaux scientifiques que nous avons réalisés ensemble, tu as toujours été là pour moi lorsque j'en avais besoin, alors merci infiniment pour tout Xavier. C'est difficile de quitter l'ICSN, je me

rends compte de la chance d'avoir créé une relation allant au-delà d'une simple relation professionnelle.

Merci Arnaud Voituriez et Jean-François Betzer. J'ai beaucoup apprécié ces trois années à vos côtés, que ce soit scientifiquement ou humainement parlant. Vous avez toujours été disponibles pour moi, alors un grand merci à vous.

Le meilleur de ma thèse c'est vous : Paul Aillard et Maxime Gicquel, merci les « bad boys ». Trois années dans la même équipe, quel bonheur. C'est incroyable d'avoir pu partager tous ces moments avec vous. Nous sommes arrivés petits chimistes et avons grandi ensemble. Et que dire des moments passés ensemble en dehors du laboratoire. Des soirées d'anthologie, des rires (beaucoup, beaucoup,...), 2 ou 3 bières (pas plus), des discussions tellement variées.... Le plus fort c'est que nous partageons la même vision de la vie et de ce que nous voulons faire de la nôtre. Merci Paul notamment pour les trois mois passés dans la grotte, c'est en grande partie grâce à toi si j'ai autant aimé la période de la rédaction (et oui). Merci Maxime, le jour où nous avons fait le ménage avec ton pull et que tu étais toujours dedans, j'ai compris qu'on allait bien s'entendre.

Merci également à Angélique Ferry, David Lachkar et Anne-Laure Vallet, avec qui j'ai partagé la vie de laboratoire, notamment au début de ma thèse. Ils m'ont permis de prendre rapidement mes repères au sein de l'ICSN, de comprendre son fonctionnement et maîtriser les appareils en libre service. J'ai passé d'excellents moments en leur compagnie. Leur départ n'a pas été évident car je me suis retrouvé un peu seul dans ce grand laboratoire par la suite.

Hervé Pérusse et Maxime Dousset, merci à tous les deux pour votre contribution à mon travail de recherche. J'ai eu la chance de travailler avec vous durant six mois, ce fut un énorme plaisir pour moi. J'espère que vous aurez aussi appris des choses à mon contact. Hervé reste « poseyyy », Max conserve les belles valeurs que tu possèdes.

Je remercie Valentin Magné, avec qui j'ai partagé une année. Ce fut un plaisir de faire sa connaissance, encore une super personne que j'ai eu l'occasion de rencontrer. J'ai aimé ses valeurs et les discussions que nous avons pu avoir ensemble.

Frédéric Nuter, merci pour ta bonne humeur et les grands moments de rigolade que nous avons pu partager. Tu es une belle personne et j'apprécie que nous soyons amis.

Merci Kévin Isaac pour les deux années que nous avons partagées. On aura également passé d'excellents moments ensemble, notamment lorsque le triptyque était réuni dans le labo du fond (Fred, Polo et toi) !

Merci également aux autres membres de l'équipe chimie du phosphore et catalyse avec qui j'ai partagé pas mal de temps : Nayan Ghosh, Nidal Saleh, Tanzeel Arif, Zhi-yong Wu, Jérémy Stemper, Keihann Yavari, Gaëtan Le Duc, Clément Cazorla, Yang Zhang, Kévin Fourmy, Hortense Lauwick et Cyril dit Jean-Pierre Theulier.

Tatiana Hromjakova, merci pour ces trois années. On aura passé davantage de temps ensemble au cours de la dernière, avec les départs de Soso et Marie. Merci pour les discussions et les rigolades. J'ai énormément apprécié pouvoir me confier à toi et de continuer à pouvoir le faire aujourd'hui. Encore quelques années avant de faire des barbecues sur la terrasse de nos maisons respectives, mais ça viendra.

Merci à Sophie Nocquet-Thibault et Marie Méjean pour les deux années passées ensemble. J'ai énormément apprécié le temps passé ensemble à l'institut et en dehors et notamment les parties de tennis. Votre « léger » accent apporte un peu de soleil là où vous passez.

Je remercie Margaux Beretta et Lucie Bouchardy pour les excellents moments passés ensemble lors de ma dernière année de thèse. On aura bien rigolé particulièrement pendant les pauses au « cabinet ». Bonne chance pour la suite, mais je ne me fais pas de souci pour vous de toute manière.

Merci à tous les membres de mon CEI : Filipe Gomes (CHARM₃AT), Pierre-Alexandre Deyris (SECO 52), Camille Remeur (SECO 52), Aude Carboni (SECO 52), Vanessa Narbone (SECO 52), Matt Rambla, Amandine Xolin, Lam Tran, Marion André et Jonathan Pous. Merci pour tous les moments passés ensemble, c'était génial. J'ai adoré les déjeuners du lundi, c'était vraiment très agréable de rigoler et de se soutenir lorsque c'était nécessaire.

Je remercie également Pascal Retailleau pour les structures cristallographiques et sa sympathie. Merci à Franck Pélissier, Odile Thoison et Nathalie Hue pour les moments passés en HPLC, ainsi qu'à Karime Hammad et Jean-François Gallard pour la RMN. Je remercie Vincent Servajean pour sa contribution à la synthèse de 3 composés.

Merci également au personnel de l'accueil, des ressources humaines ainsi que les agents d'entretien des locaux.

De manière générale, et ce serait trop long de citer tout le monde, je remercie toutes les personnes sympathiques que j'ai eu l'occasion de côtoyer durant ces 3 années et qui contribuent très largement à la bonne ambiance qui règne au sein de l'ICSN, notamment entre les étudiants.

Je remercie également tous mes amis avec lesquels j'ai pu passer d'excellents weekends et vacances, et qui m'ont toujours soutenu.

Merci à mes parents, à ma sœur et mes deux frères pour tout le soutien, les encouragements et tout l'amour que vous m'apportez depuis toujours.

Angélique, je te remercie pour tout car tu as été la personne qui m'a le plus épaulé durant ces trois années. Tu m'as apporté la confiance, le réconfort, l'abnégation et le plaisir de me dépasser dans mon travail. Si cette thèse a été une réussite, c'est aussi grâce à toi, alors je t'en remercie de tout mon cœur. Le meilleur reste à venir pour nous.

Pour finir, je souhaite dédicacer ce travail de thèse à toutes les personnes qui nous ont quittés prématurément lors des attentats du Vendredi 13 Novembre 2015 à Paris.



Cyclisations métallocatalysées pour la synthèse de composés indoliques polycycliques

Sommaire

Introduction

I. Les composés indoliques polycycliques	13
1. Quelques généralités sur le noyau indolique.....	13
a. Quelques caractéristiques	13
b. Structure et réactivité.....	14
2. Les composés indoliques en chimie pharmaceutique	15
3. Les indolo[2,3- <i>a</i>]quinolizidines	18
II. La réaction de Pictet-Spengler	20
1. Historique.....	21
2. Les réactions de Pictet-Spengler diastéréosélectives	23
a. Réactions à partir d'un substrat à squelette carboné chiral	23
b. Réactions avec un auxiliaire chiral.....	25
3. Les réactions de Pictet-Spengler énantiosélectives.....	26
a. Réactions de Pictet-Spengler <i>via</i> l'utilisation d'acides de Lewis chiraux	27
b. Réactions de Pictet-Spengler catalysées par des thiourées chirales.....	28
c. Réactions de Pictet-Spengler catalysées par des acides phosphoriques chiraux.....	31
d. Bilan : avantages et inconvénients des différentes méthodes.....	33
4. Les réactions de Pictet-Spengler aurocatalysées	35
5. Applications synthétiques	36
a. Synthèses de composés par réaction-clé de Pictet-Spengler puis fermeture du cycle D (approche n°1).....	37
b. Synthèses de composés tétracycliques par fermeture du cycle D par réaction de Pictet-Spengler (approche n°2).....	42
c. Autres approches synthétiques.....	43
III. Objectifs et projet de thèse	45

Chap. 1 : Synthèse de tétrahydro- β -carbolines par réaction de Pictet-Spengler énantiosélective entre des *N*-allyl tryptamines et des 1,*n*-allénaldéhydes

I. Synthèses des allénaldéhydes.....	47
1. Méthodes de préparation d'allènes à partir d'alcynes	47
a. Réactions de Crabbé et dérivées	48

b. Alcynylation de Heck palladocatalysée	50
c. Synthèse d'allènes <i>gem</i> -disubstitués	50
2. Synthèse d'une chimiothèque d'allénaldéhydes.....	51
a. Synthèse des allénols.....	52
b. Oxydation en allénaldéhydes	55
II. Synthèse des tétrahydro-β-carbolines par réaction de Pictet-Spengler	57
1. Synthèses des catalyseurs pour la réaction de Pictet-Spengler énantiosélective.....	58
a. Synthèse d'un acide phosphorique dérivé du BINOL	58
b. Synthèses de deux acides phosphoriques dérivés du SPINOL 9a et 9b	58
2. Évaluation des catalyseurs chiraux dans la réaction de Pictet-Spengler énantiosélective.....	61
3. Étude de l'étendue et des limites de la réaction	63
4. Détermination de la configuration absolue du centre stéréogène créé	68
III. Conclusion.....	69

Chap. 2 : Synthèse de composés indoliques polycycliques par cyclisations palladocatalysées de tétrahydro- β -carbolines portant une fonction allène

I. Stratégie synthétique	71
1. Additions nucléophiles catalysées par le Pd(0) sur les allènes	71
a. Quelques généralités.....	72
b. Exemples d'additions palladocatalysées de nucléophiles carbonés sur une fonction allène	73
c. Exemples d'additions palladocatalysées de nucléophiles aminés sur une fonction allène	77
d. Études mécanistiques.....	79
2. Les réactions de déprotection d'allyle catalysées par le Pd(0)	81
3. Approche synthétique.....	82
II. Cyclisations palladocatalysées de tétrahydro-β-carbolines portant une fonction allène	83
1. Optimisation de la réaction tandem de déprotection/cyclisation	83
2. Application de la réaction tandem de déprotection/cyclisation palladocatalysée à la synthèse de composés tétracycliques	86
a. Cyclisations de type 6- <i>exo</i>	86
b. Cyclisations de type 5- <i>exo</i> et 7- <i>endo</i>	90
c. Détermination structurale des composés	93
3. Études mécanistiques	94
III. Conclusion.....	100

Chap. 3 : Composés indoliques polycycliques obtenus par réactions aurocatalysées sur des alcynes ou allènes

I. Contexte et résultat préliminaire	101
---	------------

II. Bibliographie : Réactions aurocatalysées d'hydroamination et de carboaddition	102
1. Réactions d'hydroamination aurocatalysées	102
a. Réactions d'hydroamination d'allènes aurocatalysées	103
b. Réactions d'hydroamination d'alcyne aurocatalysées	104
2. Réactions aurocatalysées de carboaddition avec le transfert d'un groupement allylique ou alkyle	106
a. Réactions de carboaddition faisant intervenir le transfert d'un groupement allylique.....	107
b. Réactions de carboaddition faisant intervenir le transfert d'un groupement alkyle.....	112
III. Réaction de cyclisation et transfert d'allyle sur une fonction allène catalysée par des complexes d'Au(I)	115
1. Réaction de cyclisation sur des tétrahydro- β -carboline possédant une fonction allène monosubstituée	115
a. Mise au point des conditions réactionnelles.....	115
b. Étude de l'étendue de la réaction	118
2. Réaction de cyclisation sur des tétrahydro- β -carboline possédant une fonction allène <i>gem</i> -disubstituée	120
a. Mise au point des conditions réactionnelles.....	120
b. Étude de l'étendue et des limites de la réaction.....	121
3. Développement de conditions réactionnelles pour un procédé cascade de Pictet-Spengler et cyclisation en un seul pot.....	122
4. Études mécanistiques	126
a. Réaction de cyclisation de type 5- <i>exo-trig</i>	126
b. Réaction de cyclisation de type 6- <i>exo</i>	131
5. Conclusion et perspectives	135
IV. Réaction de cyclisation et transfert d'allyle sur une fonction alcyne catalysée par des complexes d'Au(I)	137
1. Mise au point de conditions réactionnelles	137
a. A partir d'une tétrahydro- β -carboline possédant une fonction alcyne	137
b. Réaction tandem de Pictet-Spengler et cyclisation aurocatalysée en un seul pot	138
2. Étude de l'étendue de la réaction	142
3. Proposition mécanistique.....	148
4. Vers un accès à des composés énantioenrichis.....	150
a. Évaluation des catalyseurs pour la réaction de Pictet-Spengler énantiosélective.....	151
b. Étude de conditions réactionnelles en un seul pot pour la réaction cascade.....	153
5. Conclusion	156
V. Conclusion et perspectives	157

Chap. 4 : Synthèse d'aminotétralines

I. Contexte	161
--------------------------	------------

II. Les aminotétralines dans la littérature	161
III. Synthèse d'1-aminotétralines par cyclisation d'énamines sur des allènes α -aromatiques	163
1. Étude de la compétition entre la réaction de Pictet-Spengler et la cyclisation en aminotétraline	163
2. Généralisation de la méthode aux amines secondaires	167
a. Mise au point des conditions réactionnelles.....	167
b. Étude de l'étendue de la réaction	168
c. Études mécanistiques.....	173
IV. Conclusion et perspectives	177

Conclusion générale

Experimental part

I. General information.....	185
II. Synthesis of allenols 4	186
III. Synthesis of allenaldehydes 3	202
IV. Synthesis of tetrahydro- β -carbolines 1.....	211
V. Synthesis 21, 25, 27, 29 and 30 by Pd(0)-catalyzed hydroamination on allenes	232
VI. Synthesis of 33 and 35 by Au(I)-catalyzed carboaminations on allenes.....	253
VII. Synthesis of tetrahydro- β -carboline 37a.....	259
VIII. Synthesis of 38 and 40 by Au(I)-catalyzed carboaminations on alkynes	260
IX. Synthesis of aminotétralines 42, 43, 44 and 45	276

Introduction

I. Les composés indoliques polycycliques

Ce travail de thèse est axé sur la mise au point de nouvelles réactions métallocatalysées sur des fonctions insaturées, permettant l'accès à des composés indoliques polycycliques. Ce manuscrit de thèse s'articulant autour de la chimie *N*-hétérocyclique et plus particulièrement du noyau indolique, il apparaît important de rappeler quelques généralités concernant ce motif avant de détailler la chimie de synthèse permettant d'accéder à des composés à structures complexes possédant un noyau indolique.

1. Quelques généralités sur le noyau indolique

Le noyau indolique possède des caractéristiques lui conférant une réactivité qui lui est propre. Son omniprésence dans la structure de produits naturels et/ou biologiquement actifs le rend attrayant pour le chimiste organicien axant ses travaux sur la découverte de nouvelles réactivités et de nouvelles structures actives biologiquement.

a. Quelques caractéristiques

L'indole ou benzo[*b*]pyrrole est un composé organique hétérocyclique aromatique plan. Il a une structure bicyclique, constitué d'un noyau benzénique condensé à un cycle pyrrole (*Figure 1*). Il possède, ainsi, un système π -électronique formé de dix électrons provenant de huit atomes de carbone et du doublet non-liant de l'atome d'azote.¹

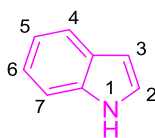


Figure 1

L'indole est un solide incolore à température ambiante et possède un point de fusion de 52 °C. On le retrouve dans le goudron de charbon et dans l'essence de jasmin.

¹ Sundberg, R. J. « *The Chemistry of Indoles* », Academic Press New York - London, **1970**.

L'indole peut être produit par des bactéries en tant que produit de dégradation d'un acide aminé, le L-tryptophane (*Figure 2*). Une étude a montré qu'à des concentrations très faibles, l'indole était responsable du parfum dégagé par un champ de colza fleuri.² Il est, de façon générale, un constituant de nombreux parfums de fleurs (comme la fleur d'oranger).

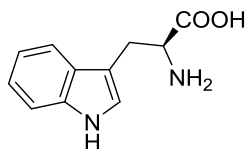


Figure 2

Un nombre considérable de produits naturels sont dérivés de ce motif. Chez l'homme, la sérotonine ou 5-hydroxytryptamine est un vasoconstricteur puissant, essentiellement stocké dans les plaquettes sanguines, régulant les sécrétions gastriques et les contractions intestinales (*Figure 3*).³ Cette substance agit également comme un neurotransmetteur, impliqué dans la conduction d'impulsions entre les cellules nerveuses. Chez les végétaux, l'hétéroauxine joue un rôle comparable à la sérotonine. Le 5,6-dihydroxyindole est un composant essentiel de la mélanine, un pigment brun qui colore la peau. L'indigo est un composé qui est utilisé comme colorant dans l'industrie textile. Différents traitements chimiques peuvent permettre de donner la couleur délavée bleue au jean.

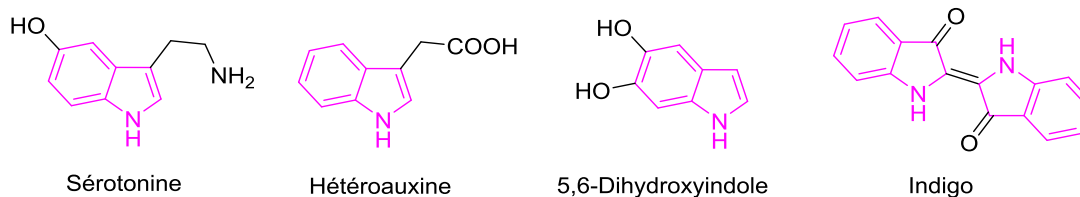


Figure 3

b. Structure et réactivité

La position préférentielle pour l'addition électrophile sur le noyau indolique est la position 3. Un schéma de résonance électronique montre que cette position du noyau indolique est effectivement la plus nucléophile (*Figure 4*).

² Eicher, T.; Hauptmann, S. « *The Chemistry of Heterocycles* », Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York, **1995**, 99.

³ Rzeszotarska, B. « *5-Hydroxytryptamine and Related Indolealkylamines* », Springer-Verlag Berlin Heidelberg **1966**, 19.

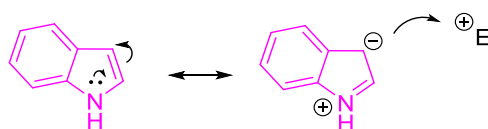


Figure 4

Des résultats expérimentaux obtenus par Sundberg confortent cette théorie, puisqu'ils établissent un ordre de réactivité du noyau indolique tel que : 3>2>6>4>5>7.¹ Cet ordre est toutefois relatif car il est possible de le modifier en changeant la nature des substituants sur l'hétérocycle ou des interactions entre les divers réactifs utilisés.

Bien que l'atome d'azote possède un doublet libre, l'indole est nettement moins basique que les amines aliphatiques ou l'aniline. En effet, ce doublet électronique est délocalisé et participe à l'aromaticité du système, ce qui explique que la forme basique est nettement plus stable que la forme acide (protonée) pour laquelle l'aromaticité est perdue. La forme protonée possède un pKa de -3,6 (Figure 5). Il faut dès lors utiliser un acide fort, comme l'acide chlorhydrique, pour protoner l'atome d'azote d'un indole. L'atome d'hydrogène porté par l'azote possède un faible caractère acide, caractérisé par une constante d'acidité de 20.95, mesurée dans le DMSO. La déprotonation de l'atome d'azote nécessite ainsi l'utilisation d'une base très forte, comme l'hydruure de sodium ou le *n*-butyllithium.

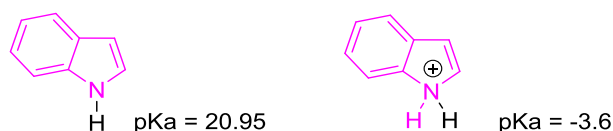


Figure 5

2. Les composés indoliques en chimie pharmaceutique

Le noyau indole est le motif hétérocyclique le plus répandu dans la nature et un des plus attractifs dans le domaine de la chimie organique concernant le développement de nouvelles structures biologiquement actives et la découverte de nouvelles réactivités.⁴ L'intérêt de poursuivre le développement de structures complexes possédant un noyau indolique n'est plus à démontrer.

Si l'on porte un regard sur la classification structurale des produits naturels proposée par Waldmann,⁵ qui comprend la chimie *N*-hétérocyclique, la chimie *O*-hétérocyclique et la chimie des carbocycles, nous constatons que la chimie autour du noyau indolique ne concerne qu'un motif

⁴ Bartoli, G.; Bencivenni, G.; Dalpozzo, R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 4449-4465.

⁵ Koch, M. A.; Schuffenhauer, A.; Scheck, M.; Wetzels, S.; Casaulta, M.; Odermatt, A.; Ertl, P.; Waldmann, H. *Proceed. Natl. Acad. Sci.* **2005**, 102, 17272-17277.

parmi tant d'autres, bien qu'il soit présent dans la structure d'un grand nombre de produits naturels ou composés biologiquement actifs (Figure 6).⁶

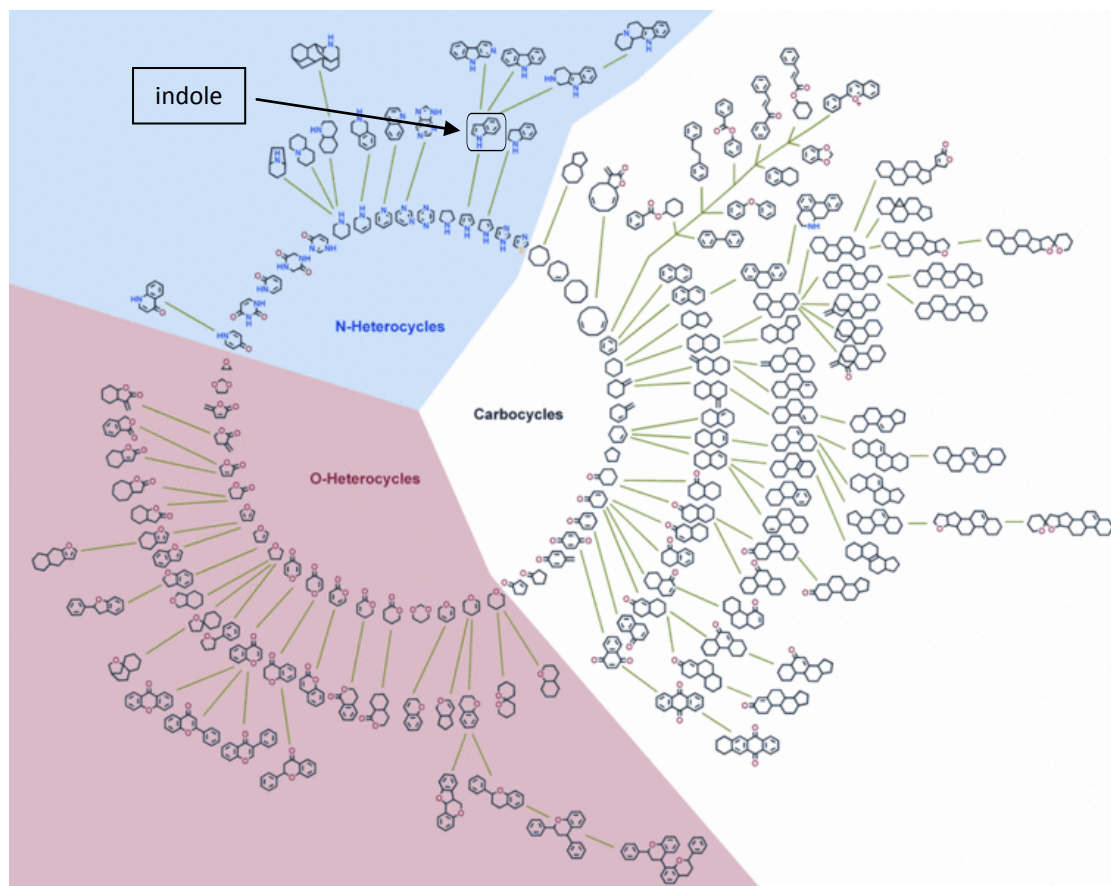


Figure 6: Classification structurale des produits naturels

Au cours des années 1990, l'apparition d'une nouvelle classe de médicaments, les triptans, a constitué un réel progrès pour la prise en charge des crises de migraine. Véritable révolution thérapeutique, ces traitements soulagent dans 60 à 70% des cas. En effet, ces médicaments traitant la crise de migraine sont des agonistes de la sérotonine et ils réussissent souvent là où les antalgiques habituels échouent. En se fixant sur certaines catégories de récepteurs de la sérotonine (5HT_{1B} ou 5HT_{1D}), les triptans entraînent une constriction (rétrécissement) des vaisseaux présents dans les méninges (les enveloppes du cerveau) et empêchent la libération de substances « algogènes », provoquant la douleur. Par exemple, le Zomig® est commercialisé par Astrazeneca depuis 1998 (Figure 7).

⁶ (a) Kochanowska-Karamyan, A. J.; Hamann, M. T. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4489-4497. (b) Rahman, A.; Basha, A. *Indole Alkaloids*; Harwood academic publishers: Reading, Berks, 1999. (c) Fisher, M. J.; Backer, R. T.; Husain, S.; Hsiung, H. M.; Mullaney, J. T.; O'Brian, T. P.; Ornstein, P. L.; Rothhaar, R. R.; Zgombick, J. M.; Briner, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4459-4462. (d) Kaushik, N. K.; Kaushik, N.; Attri, P.; Kumar, N.; Kim, C. H.; Verma, A. K.; Choi, E. H. *Molecules* **2013**, *18*, 6620-6662.

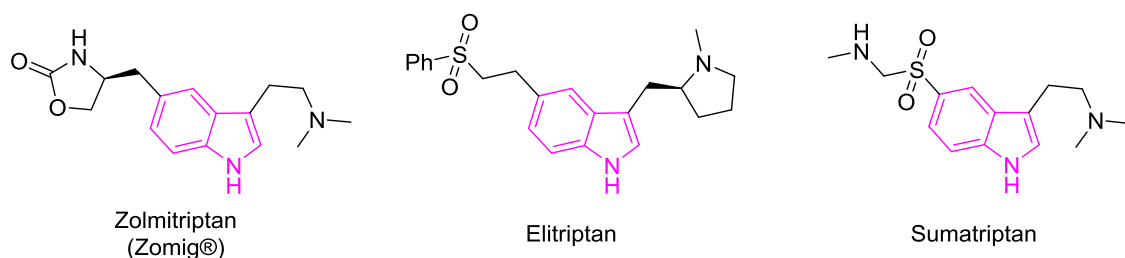


Figure 7

Le Zophren®, un autre produit biologiquement actif possédant un noyau indolique, est quant à lui commercialisé dans le cadre de la suppression des nausées causées par la chimio- ou radiothérapie dans le cas de traitements anticancéreux (Figure 8).⁷ L'Indocid® est un anti-inflammatoire non-stéroïdien, prescrit dans le cadre de crise d'arthrite rhumatoïde.⁸ Le composé 2,3-diarylindole a montré une forte activité inhibitrice dans la polymérisation de tubuline de cellules cancéreuses.⁹ Enfin, le Yocon®, possédant une structure complexe avec plusieurs centres stéréogènes, est commercialisé dans le cadre de traitement de la dysfonction érectile chez l'homme et fait partie des cibles synthétiques suscitant un fort intérêt de la part des chimistes.¹⁰

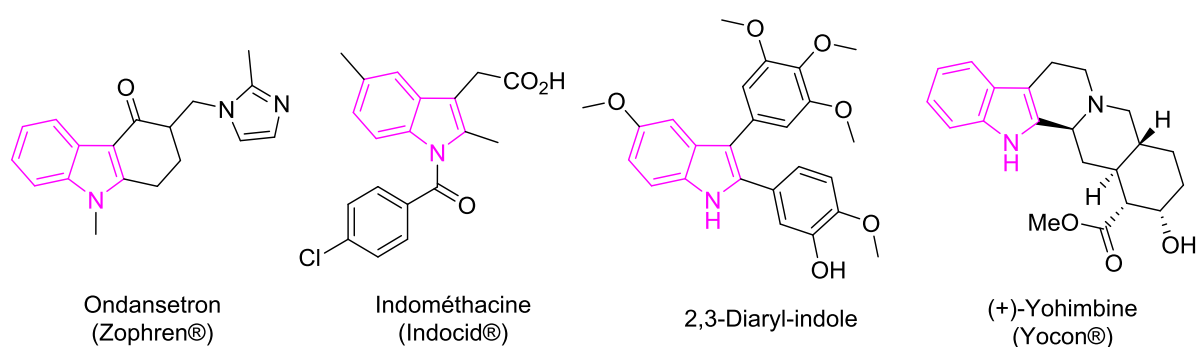


Figure 8

Malgré les énormes avancées faites depuis une cinquantaine d'années, il reste énormément de travail à effectuer dans le domaine de la découverte de nouvelles structures indoliques biologiquement actives, mais également dans le cadre de la chimie fondamentale avec la mise en évidence de nouvelles réactivités de ces structures. Il y a une grande nécessité de développer de nouveaux outils synthétiques permettant d'accéder à des composés possédant un noyau indolique.

⁷ Generali, J.A.; Cada, D.J. *Hospital Pharmacy* **2009**, 44, 670-671.

⁸ Ferreira, S.; Moncada, S.; Vane, J. *Nat. New Biol.* **1971**, 231, 237-239.

⁹ Flynn, B.L.; Hamel, E.; Jung, M.K. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 2670-2673.

¹⁰ Andersson K. E. *Pharmacol. Rev.* **2001**, 53, 417-450.

3. Les indolo[2,3-*a*]quinolizidines

Dans ce travail de doctorat, nous nous sommes intéressés plus particulièrement à une famille structurale dérivée de l'indole : l'indolo[2,3-*a*]quinolizidine (*Figure 9*). La grande majorité des indolo[2,3-*a*]quinolizidines issues de produits naturels et/ou possédant des activités biologiques intéressantes, sont mono- ou plurisubstituées par différents groupements sur leur cycle D.¹¹

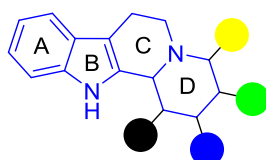


Figure 9

Les composés de la famille des indolo[2,3-*a*]quinolizidines sont généralement caractérisés par la présence d'un ou plusieurs centres stéréogènes que le chimiste organicien du 21^{ème} siècle tente de contrôler, puisque l'activité biologique de ces composés peut en dépendre.

Dans la littérature concernant cette famille de composés, la première synthèse totale racémique de la Yohimbine a été publiée par Tamelen en 1958,¹² et il a fallu attendre 2008 pour que Jacobsen rapporte la première synthèse totale énantiosélective de ce composé.¹³

L'ajmalicine, issue de *Rauwolfia serpentina*, est connue pour son activité hypotensive et est commercialisée sous différentes appellations (telle que Duxil®). La première synthèse totale énantiosélective de ce composé a été publiée en 1995.¹⁴ La (-)-tangutorine¹⁵ (activités antispasmodiques et anti-arythmiques), la (-)-normalindine,¹⁶ la (-)-cadamine,¹⁷ la (+)-arborescicine A ou la (+)-desbromoarborescicine A¹⁸ (activités antiproliférative de cellules cancéreuses

¹¹ O'Connor, S. E.; Maresh, J. J. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 532-547.

¹² Van Tamelen, E. E.; Shamma, M.; Burgstahler, A. W.; Wolinsky, J.; Tamm, R.; Aldrich, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5006-5007.

¹³ Mergott, D. J.; Zuend, S. J.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 745-748.

¹⁴ (a) Loegers, M.; Overman, L. E.; Welmaker, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9139-9150. (b) Martin, S. F.; Clark, C. W.; Corbett, J. W. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3236-3242.

¹⁵ (a) Duan, J. A.; Williams, I. D.; Che, C. T.; Zhou, R. H.; Zhao, S. X. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2593-2712. (b) Nemoto, T.; Yamamoto, E.; Franzén, R.; Fukuyama, T.; Wu, R.; Fukamachi, T.; Kobayashi, H.; Hamada, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 872-875.

¹⁶ (a) Massiot, G.; Thepenier, P.; Jacquier, M. J.; Lemenolievier, L.; Verpoorte, R.; Delaude, C. *Phytochemistry* **1987**, *26*, 2839-2846. (b) Davis, F. A., Melamed, J. Y., Sharik, S. S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8761-8766.

¹⁷ Brown, R. T.; Chapple, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1629-1630.

¹⁸ (a) Santos, L. S.; Theoduloz, C.; Pilli, R. A.; Rodriguez, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3810-3815. (b) Mondal, P.; Argade, N. P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6802-6808. (c) Santos, L. S.; Pilli, R. A.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1283-1289.

pulmonaires SK-MES-1 et de la leucémie HL-60), la (–)-manadomanzamine A ou B¹⁹ ou la (–)-réserpine sont d'autres produits naturels comportant un motif indolo[2,3-*a*]quinolizidine (*Figure 10*).

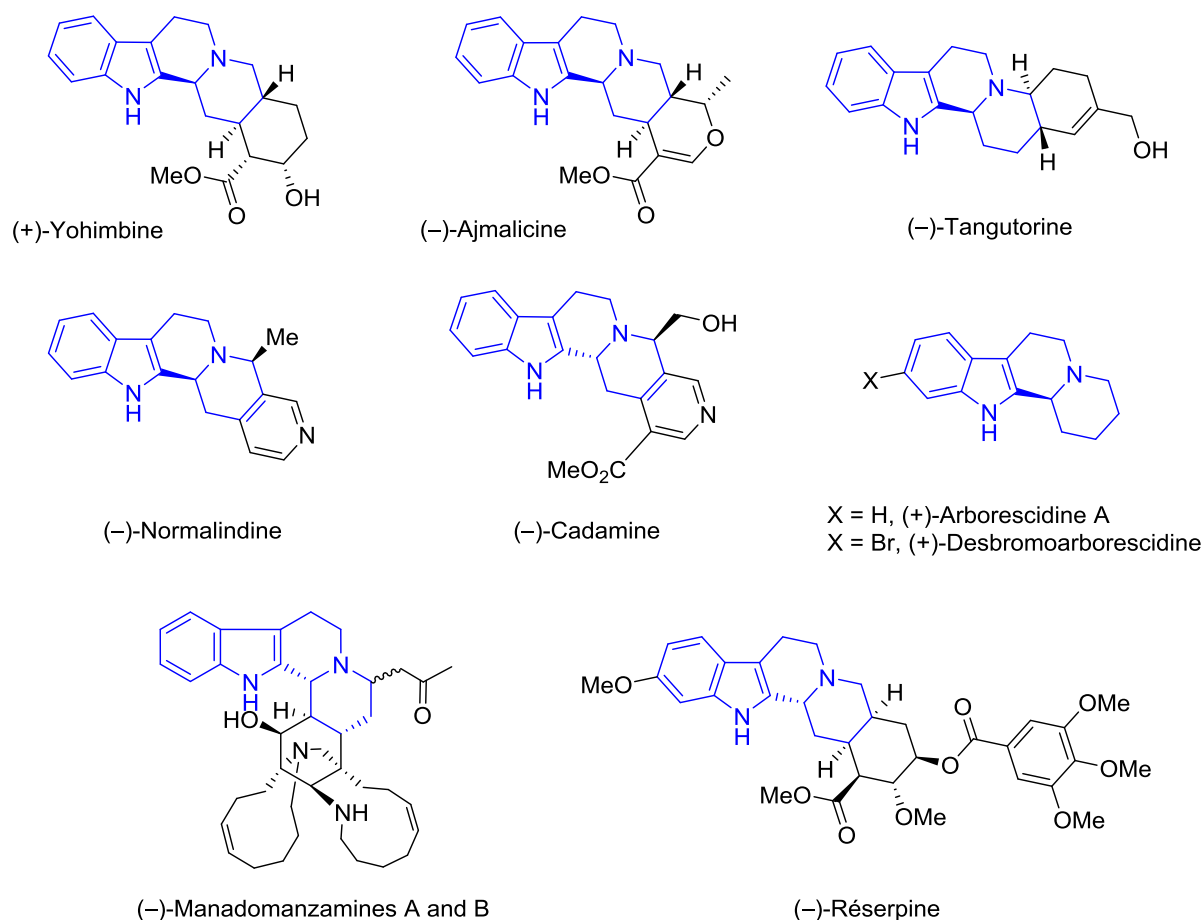


Figure 10

D'autres familles comme les indolizino-[8,7-*b*]-indoles²⁰ ou les azépino-[1',2':1,2]-pyrido[3,4-*b*]-indoles²¹ sont moins représentées dans la nature ou dans les investigations actuelles des chimistes organiciens, mais présentent un intérêt certain (*Figure 11*).



Figure 11

¹⁹ Peng, J.; Hu, J.-F.; Kazi, A. B.; Li, Z.; Avery, M.; Peraud, O.; Hill, R. T.; Franzblau, S. G.; Zhang, F.; Schinazi, R. F.; Wirtz, S. S.; Tharnish, P.; Kelly, M.; Wahyuono, S.; Hamann, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13382-13386.

²⁰ (a) Medina, S.; Gonzalez-Gomez, A.; Dominguez, G.; Perez-Castells, J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7167-7176. (b) Zhu, D.; Sun, J.; Yan, C.-G. *RSC Advances* **2014**, *4*, 62817-62826.

²¹ (a) Orion Corporation Patent: WO2003/82866 A1, **2003**. (b) Albany Molecular Research, Inc. Patent : US2011/3738 A1, **2011**

Par exemple, la (+)-harmicine, à motif indolizino-[8,7-*b*]-indole et isolée de *Kopsia griffithii*, présente une forte activité anti-leishmaniose (Figure 12).²²

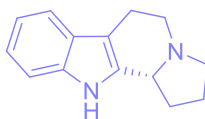


Figure 12

La synthèse de ces différentes familles dérivant du noyau indolique, présente de nombreux défis :

- La synthèse de plusieurs cycles carbonés ou hétérocycles juxtaposés
- Le contrôle des différents centres stéréogènes
- La compatibilité des composés hétérocycliques avec les outils synthétiques communément utilisés dans la chimie de synthèse.

Dans la littérature, de nombreux produits naturels ou biologiquement actifs issus de ces familles de composés tétracycliques sont synthétisés *via* une réaction de Pictet-Spengler. Nous présenterons, par conséquent, une étude bibliographique détaillée de cette réaction et l'illustrerons par quelques exemples.

II. La réaction de Pictet-Spengler

La réaction de Pictet-Spengler met en jeu un aldéhyde et une β -aryléthylamine, tel qu'un phényle ou un indole, en conditions de catalyse acide (Schéma 1). Cette réaction permet de créer des squelettes de type tétrahydroisoquinoléine ou tétrahydro- β -carboline.

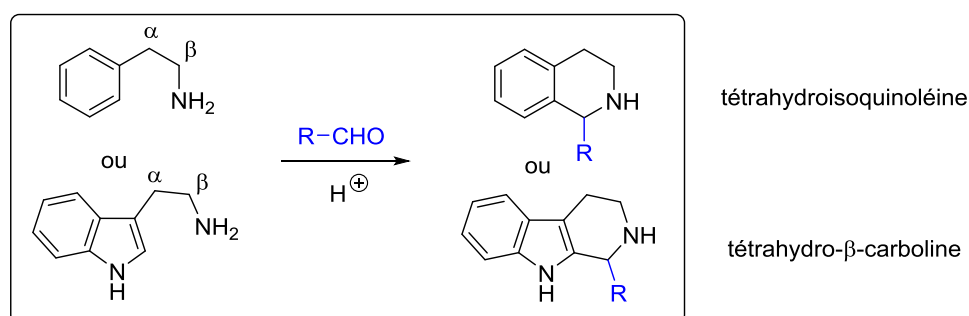


Schéma 1

²² (a) Kam, T.-S.; Sim, K.-M. *Phytochemistry* **1998**, 47, 145-147. (b) Raheem, I. T.; Thiara, P. S.; Peterson, E. A.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13404-13405. (c) Allin, S. M.; Gaskell, S. N.; Elsegood, M. R. J.; Martin, W. P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5669-5671.

Cette réaction tient une grande importance dans la chimie organique pour deux raisons. La première réside dans le fait que c'est une réaction biomimétique. En effet, des enzymes sont capables de catalyser cette réaction de manière à produire des tétrahydro- β -carbolines, qui sont des intermédiaires synthétiques importants alimentant de nombreuses voies biologiques. La seconde est due au fait que les métabolites issus de la transformation de tétrahydro- β -carbolines, telle la (-)-réserpine (*Figure 10*), sont souvent biologiquement actifs et d'un intérêt certain pour le développement de nouveaux médicaments.

1. Historique

Le premier rapport scientifique décrivant une réaction de Pictet-Spengler, nous ramène un siècle en arrière.²³ Ce rapport publié en 1911 par Amé Pictet et Theodor Spengler met en évidence la réaction entre une β -aryléthylamine et un aldéhyde ou une cétone, en présence d'acide chlorhydrique concentré, permettant d'accéder à des tétrahydroisoquinoléines (*Schéma 2*).

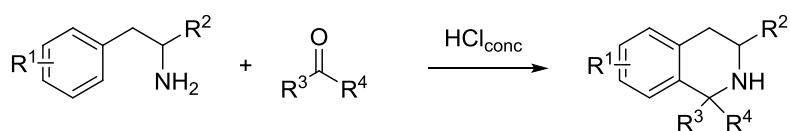


Schéma 2

Quelques années plus tard, Tatsui a publié la première synthèse de tétrahydro- β -carbolines par réaction de Pictet-Spengler entre une tryptamine et un aldéhyde aliphatique, en présence d'un acide fort (*Schéma 3*).²⁴ Cette réaction s'est avérée être une avancée importante dans la synthèse d'alcaloïdes indoliques naturels, en ouvrant la voie vers la synthèse de tétrahydro- β -carbolines qui sont des briques essentielles pour la synthèse de produits naturels ou de composés tétracycliques biologiquement actifs, tels que des indolo[2,3-*a*]quinolizidines.

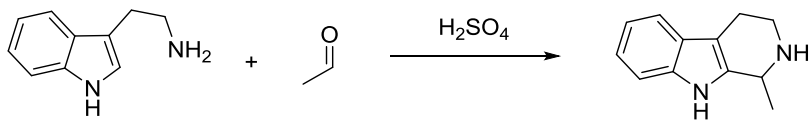


Schéma 3

D'un point de vue mécanistique, la réaction est initiée par la formation d'un ion iminium *ii* par réaction entre la tryptamine et l'aldéhyde (*Schéma 4*). *ii* est alors piégé par addition nucléophile du noyau indolique. Cette attaque peut se faire par les positions 2 ou 3 de l'indole. Dans le premier cas, un spiroindoléninium *iii* est obtenu, tandis que l'attaque par la position 2 conduit à un ion

²³ Pictet, A.; Spengler, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, 44, 2030–2036.

²⁴ Tatsui, G. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1928**, 48, 91-94.

pentahydro- β -carboline carbonium **iv**. Des études montrent que la formation de l'espèce **iii** est rapide et réversible, tandis que la formation de **iv** est l'étape limitante de cette réaction.²⁵ Cependant, il n'est toujours pas clairement défini si l'ion carbonium **iv** est formé par réarrangement de **iii** ou par attaque directe de la position 2 de l'indole. L'élimination d'un proton de **iv** permet de restaurer l'aromaticité et ainsi de générer la tétrahydro- β -carboline correspondante.

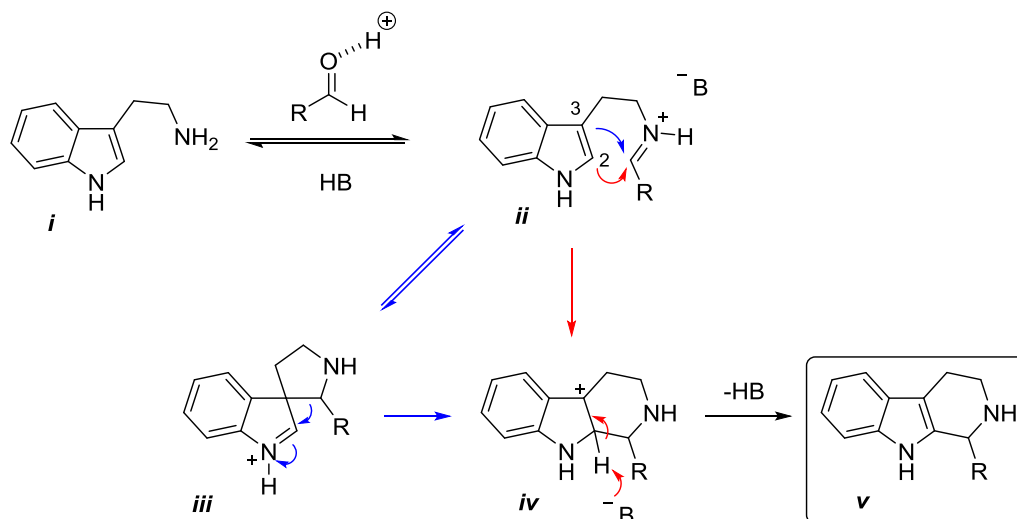


Schéma 4

De manière intéressante, nous avons constaté que plusieurs produits pharmaceutiques importants peuvent être synthétisés *via* une réaction de Pictet-Spengler tels que le Tadalafil (Cialis®, utilisé dans des cas de troubles de la stimulation sexuelle) ou encore la cipargamine (antipaludique) (Figure 13).

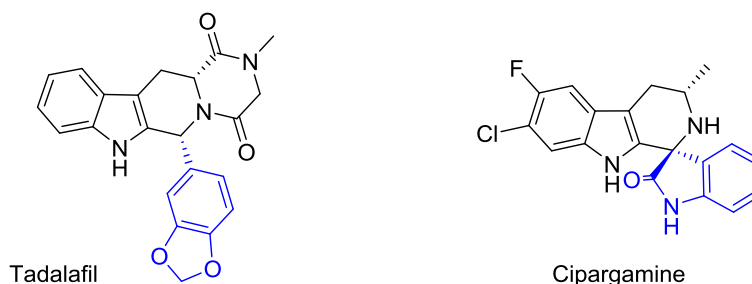


Figure 13

Le contrôle de l'asymétrie au cours de la réaction de Pictet-Spengler est important. Il peut être envisagé de façon diastéréosélective ou énantiosélective.

²⁵ (a) Jackson, A. H.; Naidoo, B.; Smith, P. *Tetrahedron* **1968**, 24, 6119-6129. (b) Ungemach, F.; Cook, J. M. *Heterocycles* **1978**, 9, 1089-1119.

2. Les réactions de Pictet-Spengler diastéréosélectives

La réaction de Pictet-Spengler en version diastéréosélective peut être envisagée de deux manières : soit en partant d'un substrat portant initialement la chiralité sur le squelette carboné, soit en utilisant un auxiliaire chiral porté par l'azote, présent initialement ou ajouté intermédiairement durant la réaction (Figure 14).

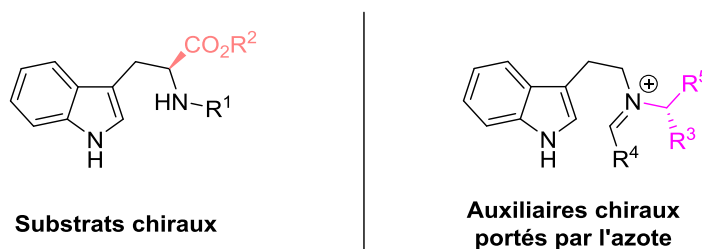


Figure 14

a. Réactions à partir d'un substrat à squelette carboné chiral

La réaction de Pictet-Spengler en conditions aqueuses, à partir de dérivés du L-tryptophane fonctionnalisés, mène généralement à un faible contrôle de la diastéréosélectivité. Cook et ses collaborateurs ont étudié la réaction dans des conditions fortement acides et ont également étudié l'influence de la nature de l'aldéhyde et de la tryptamine (Schéma 5).²⁶

En s'intéressant de plus près à cette réaction, il a par la suite réussi à développer cette réaction de manière totalement diastéréosélective, *via* un contrôle thermodynamique de la réaction, en conditions acides.²⁷ Les tétrahydro- β -carbolines sont toutes obtenues avec une configuration majoritaire *trans*. Cependant, cette méthodologie demeure limitée aux aldéhydes aliphatiques.

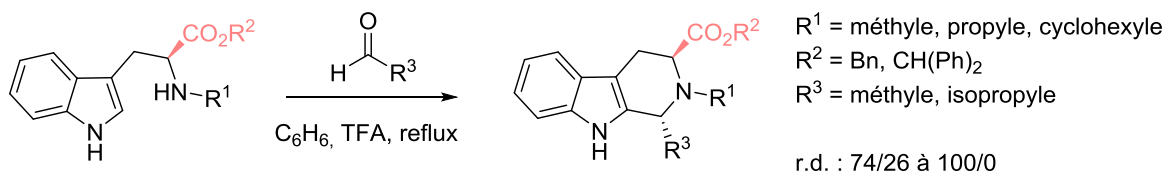


Schéma 5

Dans le cas des aldéhydes aromatiques, qui conduisent à des mélanges *cis/trans*, des études additionnelles réalisées par Cook,²⁸ ont montré que l'utilisation d'acide trifluoroacétique dans le

²⁶ Soerens, D.; Sandrin, J.; Ungemach, F.; Mokry, P.; Wu, G. S.; Yamanaka, E.; Hutchins, L.; Dipierro, M.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 535-545.

²⁷ Czerwinski, K. M.; Deng, L.; Cook, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4721-4724.

²⁸ (a) Kumpaty, H. J.; Van Linn, M. L.; Kabir, M. S.; Försterling, F. H.; Deschamps, J. R.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2771-2779. (b) Van Linn, M. L.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3587-3599.

dichlorométhane, sur le diastéréomère *cis* isolé, conduit à l'obtention sélective du diastéréomère *trans* (Schéma 6).

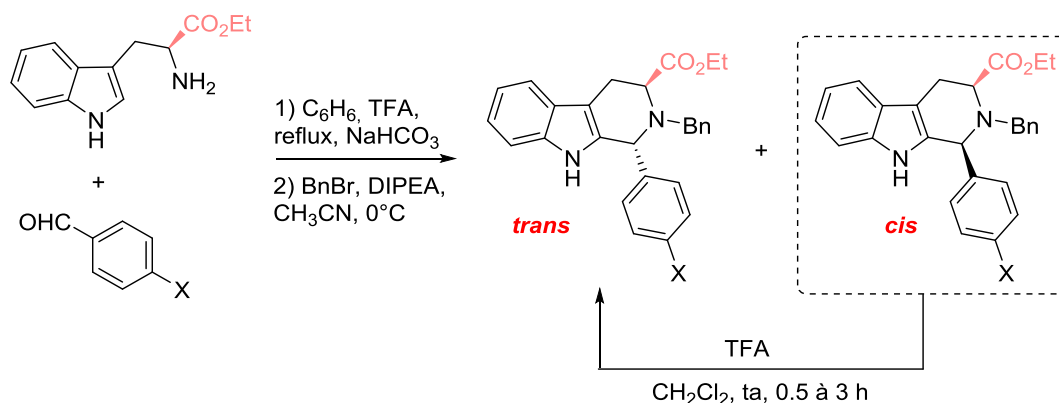


Schéma 6

Ce résultat est expliqué par une réaction de rétro-Pictet-Spengler qui permet la rupture de la liaison C-N. Le diastéréomère *cis* conduit à l'intermédiaire *i* par protonation du cycle indolique et de l'amine tertiaire, puis la déprotonation de celui-ci permet la formation de *ii*. Le réarrangement de *ii* permet la rupture de la liaison C-C et conduit à la formation de l'ion iminium *iii* qui, après addition de la position 2 de l'indole sur l'autre face, se réarrange pour conduire à *v*, de configuration *trans* et thermodynamiquement plus stable. La réaromatisation du composé intermédiaire *v* permet d'accéder au diastéréomère *trans* (Schéma 7).

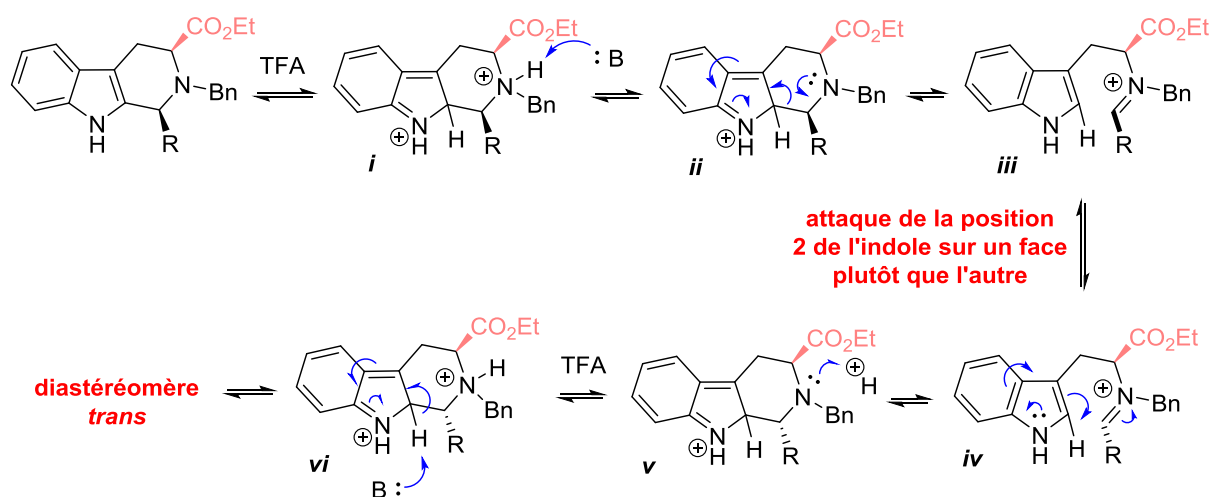


Schéma 7

b. Réactions avec un auxiliaire chiral

Plusieurs variantes diastéréosélectives ont ensuite été développées, où la stéréochimie des centres stérogènes est contrôlée par un auxiliaire chiral porté par l'atome d'azote du substrat.

• Utilisation d'auxiliaires chiraux présents initialement sur le substrat

Le premier exemple d'utilisation d'un auxiliaire chiral, la (*R*)-1-naphtyl-1-éthylamine, a été rapporté en 1999.²⁹ L'équipe de Nakagawa a développé la réaction de Pictet-Spengler entre la (*R*)-1-naphtyl-1-éthyl-tryptamine et des aldéhydes, en présence d'acide trifluoroacétique et a permis l'obtention de tétrahydro-β-carbolines avec des ratios diastéromériques allant jusqu'à 93/7 (*Schéma 8*).

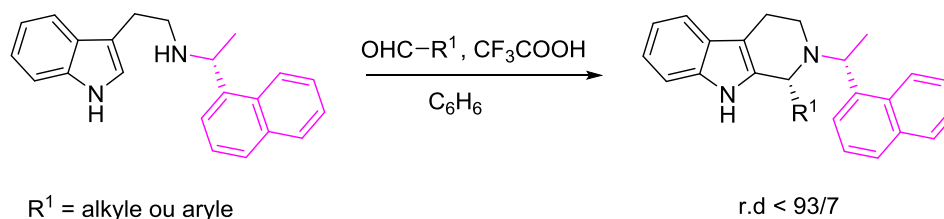


Schéma 8

En 2000, l'utilisation d'une *N*-sulfényl tryptamine chirale a été décrite.³⁰ L'auxiliaire chiral sulfoxyde a permis de réaliser des réactions de Pictet-Spengler diastéréosélectives, en présence d'aldéhydes aliphatiques, catalysées par de l'acide camphrosulfonique (CSA). Les tétrahydro-β-carbolines correspondantes ont été obtenues avec 57 à 63% de rendement (*Schéma 9*). Le composé issu de la réaction diastéréosélective de Pictet-Spengler a ensuite été soumis à des conditions acides fortes permettant l'élimination de l'auxiliaire chiral et l'accès aux tétrahydro-β-carbolines déprotégées, avec des excès énantiomériques supérieurs à 98%, puisqu'une diastéréosélectivité totale a été observée lors de la réaction de Pictet-Spengler.

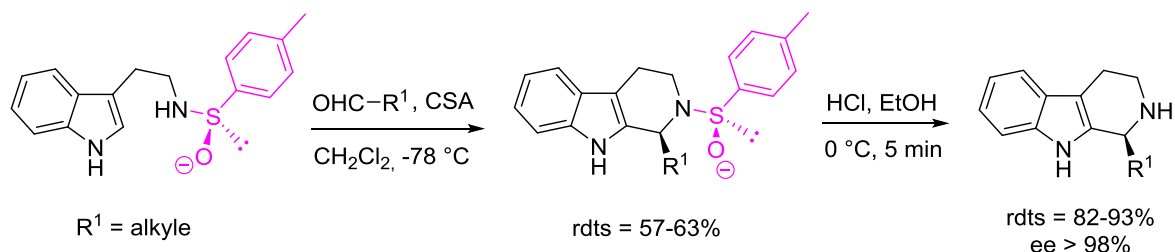


Schéma 9

²⁹ Kawate, T.; Yamanaka, M.; Nakagawa, M. *Heterocycles* **1999**, *50*, 1033-1039.

³⁰ Gremmen, C.; Willemse, B.; Wanner, M. J.; Koomen, G.-J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1955-1958.

- Utilisation d'auxiliaires chiraux introduits intermédiairement par alkylation

Waldmann³¹ a décrit l'utilisation d'un dérivé de chlorure d'acyle chiral permettant, par réaction avec l'imine préalablement préparée, la formation d'un ion iminium qui subit ensuite une addition nucléophile de la position 2 de l'indole pour conduire aux tétrahydro- β -carboline correspondantes avec d'excellentes diastéréosélectivités (Schéma 10). L'élimination de l'auxiliaire chiral pour un exemple, en présence de LiAlH_4 , a permis l'obtention de la tétrahydro- β -carboline énantiopure.

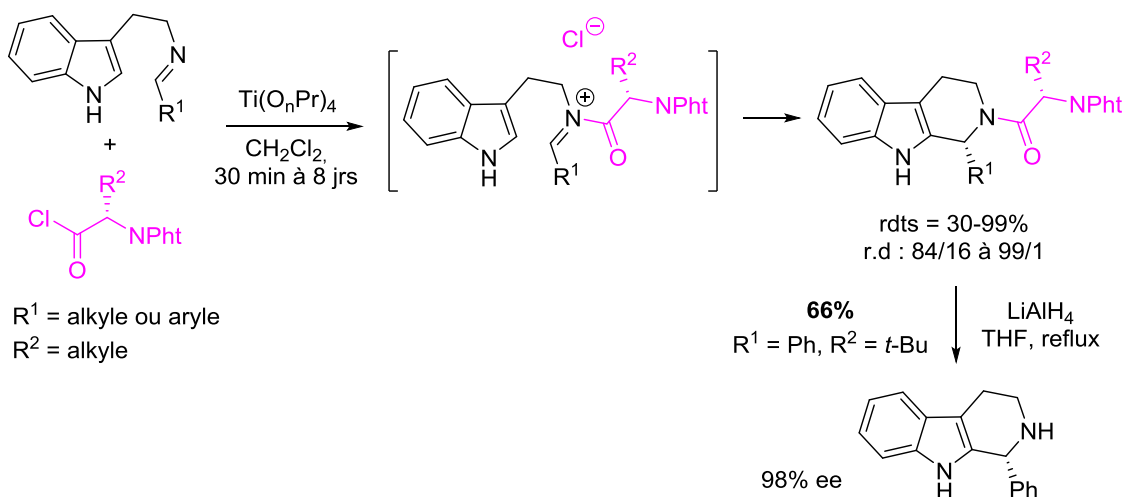


Schéma 10

3. Les réactions de Pictet-Spengler énantiosélectives

L'activité biologique de certains composés provient souvent d'un seul énantiomère. Des procédés industriels mettent en jeu un dédoublement, en fin de synthèse, de manière à séparer les deux énantiomères en utilisant une copule chirale (cinchonine ou *N*-méthylglucamine, par exemple). Dans ce cas, la moitié du produit est perdue puisqu'un seul énantiomère est actif, ou alors il faut développer un procédé permettant d'isomériser l'énantiomère inactif.

L'approche la plus élégante et économiquement viable pour accéder à des composés énantiopurs reste toutefois le développement de réactions de Pictet-Spengler énantiosélectives. Différentes méthodes ont été développées faisant appel à des acides de Lewis chiraux ou à des acides de Brønsted chiraux (Schéma 11).

³¹ Burkard, M.; Henke, H.; Schmidt, G.; Waldmann, H. *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2608-2610; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2402-2403. b) Geb, J.; Jansen, M.; Schmidt, G.; Waldmann, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5867-5870.

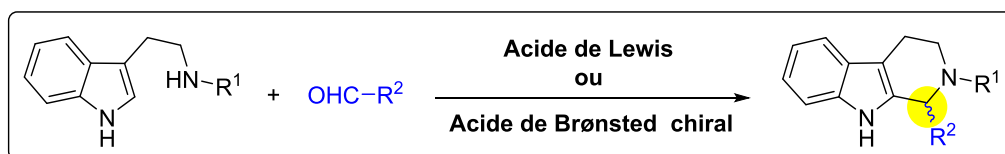


Schéma 11

a. Réactions de Pictet-Spengler *via* l'utilisation d'acides de Lewis chiraux

Le premier exemple de réaction de Pictet-Spengler énantiosélective a été rapporté en 1996 par Nakagawa,³² en utilisant une quantité stœchiométrique du chloroborane dérivé du pinène ou en un borate dérivé du BINOL. Ce rapport demeure, à ce jour, le seul exemple de réaction de Pictet-Spengler énantiosélective développée avec un acide de Lewis chiral. Nakagawa a ainsi décrit une réaction entre des nitrones, formées par réaction entre une hydroxytryptamine avec des aldéhydes aliphatiques ou aromatiques, et une quantité stœchiométrique d'acide de Lewis chiral et permettant d'accéder aux *N*-hydroxytétrahydro-β-carbolines correspondantes (Schéma 12).

L'excès énantiomérique obtenu dépend largement de la richesse en électrons de l'aldéhyde. En effet, la présence d'un groupement pauvre en électrons R^1 , tel que le *para*-nitrophényle, conduit à l'obtention de seulement 1% d'excès énantiomérique. En revanche, un groupement électrodonneur tel que *para*-méthoxyphényle permet d'obtenir une énantiosélectivité de 91%.

Le mécanisme de la réaction implique la coordination de l'acide de Lewis chiral avec l'atome d'oxygène de la nitrone, permettant l'addition nucléophile de l'indole par sa position 2 sur l'ion iminium. Il est à noter ici que si on se réfère à l'intermédiaire *i* proposé par Nakagawa, l'acide de Lewis se comporte comme un auxiliaire chiral utilisé pour mettre au point une réaction de Pictet-Spengler diastéréosélective.

³² (a) Kawate, T.; Yamada, H.; Than Soe; Nakagawa, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1249-1252. (b) Yamada, H.; Kawate, T.; Matsumizu, M.; Nishida, A.; Yamaguchi, K.; Nakagawa, M. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 6348-6354.

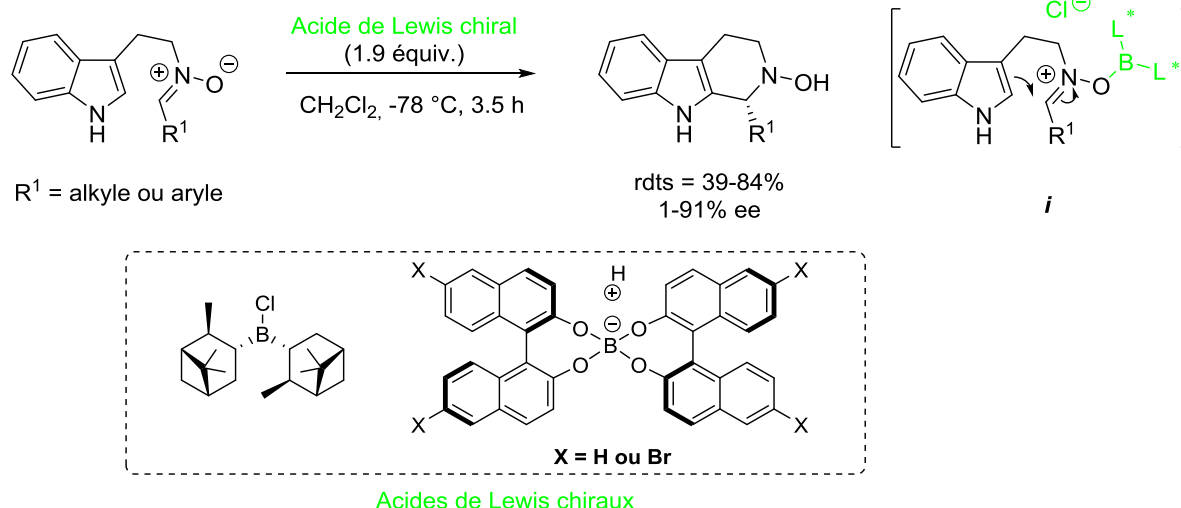


Schéma 12

La contrainte de devoir travailler avec une quantité stœchiométrique d'acide de Lewis chiral engendre des incompatibilités économiques et d'économie d'atomes qui ont stimulé la recherche de solutions alternatives, en privilégiant l'essor de réactifs utilisés en quantité catalytique.

A ce jour, deux classes d'organocatalyseurs ont été utilisés dans des réactions de Pictet-Spengler énantiosélectives :

- Les thiourées chirales
- Les acides phosphoriques chiraux

b. Réactions de Pictet-Spengler catalysées par des thiourées chirales

En 2004, Jacobsen rapporte dans la littérature le premier exemple de réaction de Pictet-Spengler catalytique et énantiosélective catalysée par des thiourées chirales.³³ Ces thiourées chirales sont généralement obtenues par réaction d'un isothiocyanate avec un peptide (*Schéma 13*). Des thiourées chirales possédant une large diversité structurale peuvent ainsi aisément être synthétisées, afin d'améliorer l'excès énantiomérique de la réaction de Pictet-Spengler.

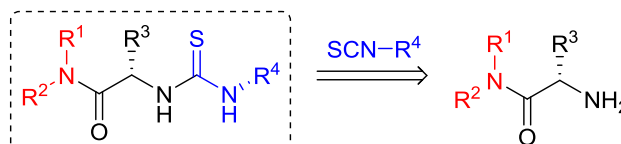


Schéma 13

³³ Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10558-10559.

Afin d'outrepasser le problème de faible réactivité de l'imine (faiblement électrophile), un ion *N*-acyliminium, plus électrophile et réactif vis-à-vis de l'addition nucléophile de la position 2 indolique, est formé intermédiairement (*Schéma 14*). Après formation de l'imine intermédiaire, le chlorure d'acétyle et la thiourée chirale sont additionnés conduisant à l'iminium, qui possède un contre-ion chiral par liaisons hydrogènes entre la thiourée chirale et l'ion chlorure. D'excellents rendements et inductions chirales ont été ainsi obtenus, mais cette méthode reste limitée aux aldéhydes aliphatiques.

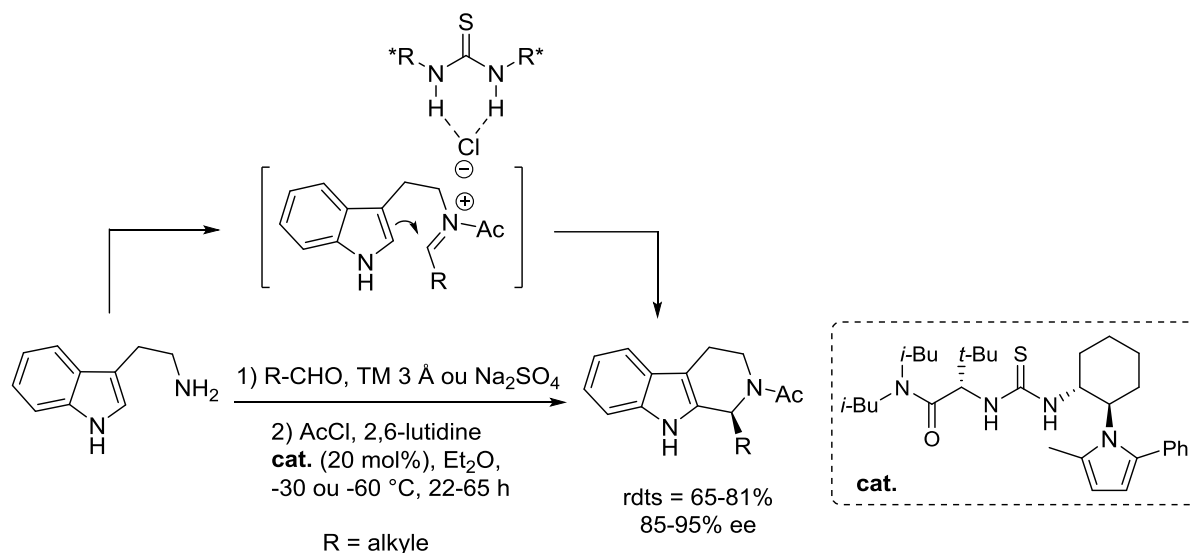


Schéma 14

Jacobsen a ensuite décrit une méthode adaptée aux aldéhydes α -aromatiques et aliphatiques, utilisant un système bicatalytique impliquant une thiourée chirale et de l'acide benzoïque (*Schéma 15*).³⁴ Si de très bons rendements et excès énantiomériques ont été obtenus, en revanche, cette méthodologie est limitée aux noyaux indoliques très riches en électrons, en raison de la faible électrophilie de l'imine. En effet, d'importants temps réactionnels sont observés (jusqu'à 14 jours), avec de faibles rendements, dans le cas de substrats neutres ou pauvres en électrons.

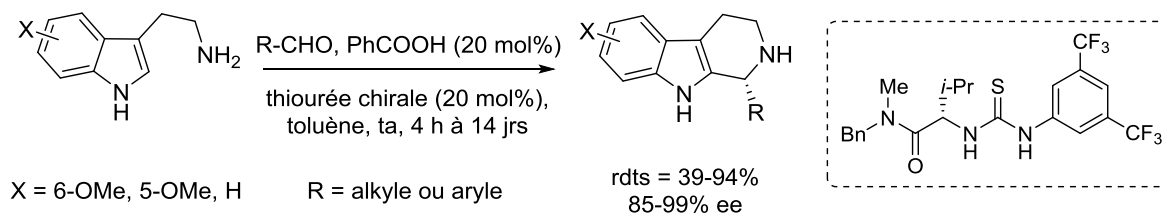


Schéma 15

³⁴ Klausen, R. S.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 887-890.

Le cycle catalytique proposé implique la protonation de l'imine **i** par l'acide benzoïque, activé par liaisons hydrogènes avec la thiourée chirale (Schéma 16). L'ion iminium **ii** possède dès lors un contre-ion chiral formé par l'adduit benzoate/thiourée. L'intermédiaire **ii** subit ensuite une addition nucléophile de la position 2 de l'indole sur l'ion iminium pour conduire à **iii** qui, après réaromatisation, donne accès à la tétrahydro- β -carboline désirée. L'additif et la thiourée chirale sont ensuite régénérés et peuvent ainsi être utilisés dans un nouveau cycle catalytique.

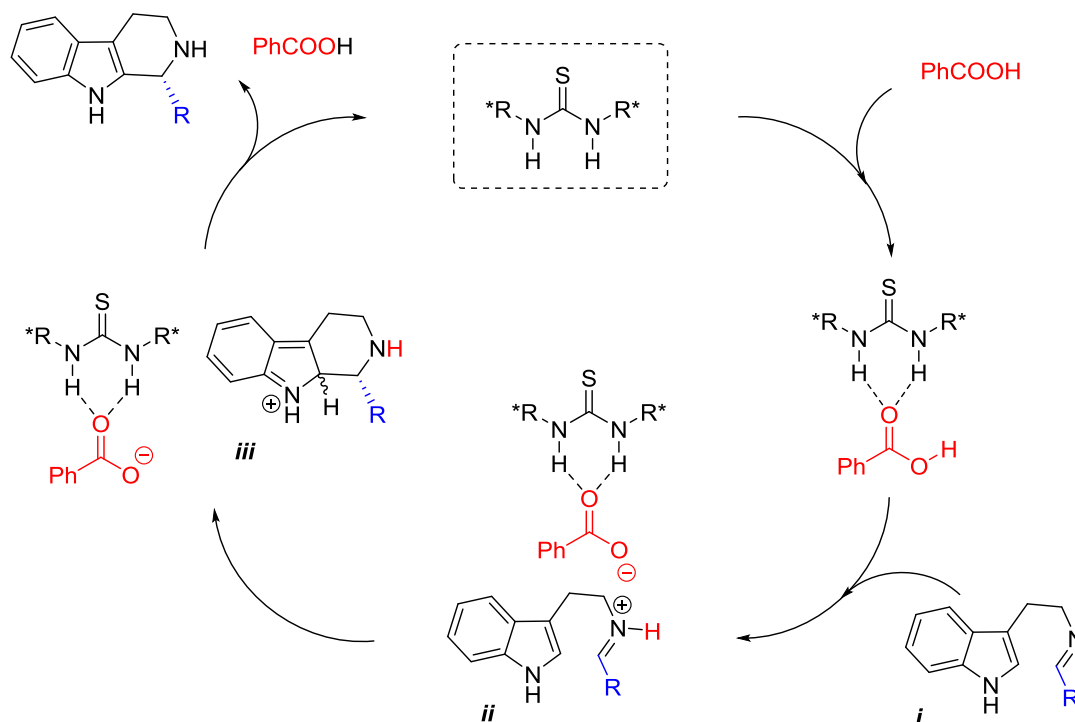


Schéma 16

A la suite des travaux de Jacobsen mettant en évidence l'intérêt d'utiliser un additif tel que l'acide benzoïque, Seidel a décrit l'utilisation de thiourées chirales portant la fonction acide carboxylique.³⁵ Cela permet la stabilisation de la base conjuguée carboxylate, formée après réaction avec le substrat (protonation de l'imine), par liaison hydrogène intramoléculaire (Schéma 17).

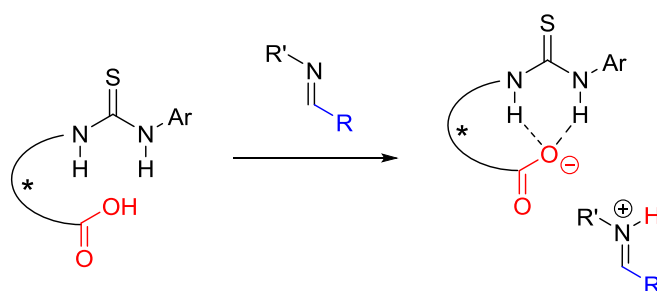


Schéma 17

³⁵ Mittal, N.; Sun, D. X.; Seidel, D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1012–1015.

La réaction entre les tryptamines et des dérivés du benzaldéhyde, avec ces nouvelles thiourées chirales, a conduit aux tétrahydro- β -carbolines énantioenrichies qui sont protégées *in situ* par un groupement carbamate pour faciliter la purification des composés désirés (Schéma 18). Cette approche a permis l'utilisation de noyaux indoliques simples et/ou pauvres en électrons, mais elle n'est pas adaptée aux aldéhydes riches en électrons.

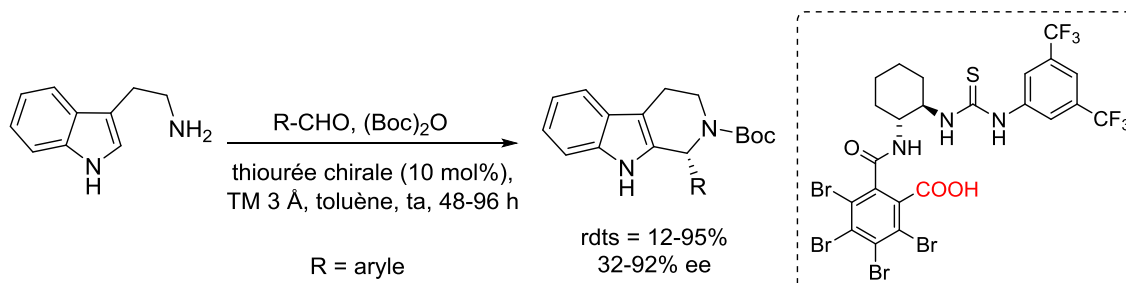


Schéma 18

c. Réactions de Pictet-Spengler catalysées par des acides phosphoriques chiraux

Les acides phosphoriques chiraux ont été développés par Terada³⁶ et Akiyama³⁷ en 2004, pour des réactions de Mannich énantiosélectives. Ils ont par la suite été utilisés avec succès dans des dizaines de réactions,³⁸ dont la réaction de Pictet-Spengler. L'acide phosphorique se comporte comme un contre-ion chiral de l'ion iminium. L'addition nucléophile de la position 2 de l'indole est, par la suite, favorisée sur une face et stériquement défavorisée sur l'autre, ce qui permet l'induction chirale observée (Schéma 19). Cette hypothèse mécanistique est appuyée par des calculs en DFT effectués par l'équipe de Goldman.³⁹

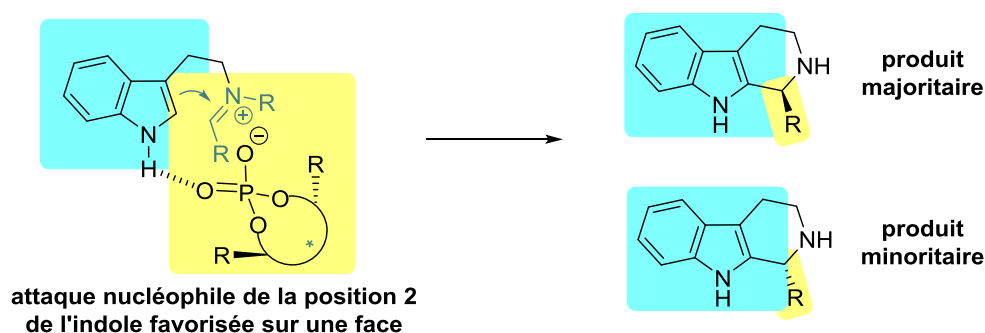


Schéma 19

³⁶ Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356-5357.

³⁷ Fuchibe, K.; Itoh, J.; Akiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566-1568.

³⁸ (a) Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047-9153. (b) Terada, M. *Synthesis* **2010**, 1929-1982. (c) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744-5758.

³⁹ Overvoorde, L. M.; Grayson, M. N.; Luo, Y.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2634-2640.

En 2006, List a décrit la première réaction de Pictet-Spengler énantiosélective catalysée par des acides phosphoriques chiraux dérivés du BINOL, en présence d'aldéhydes aliphatiques et aromatiques.⁴⁰ Cependant, cette réaction est limitée aux tryptamines *gem*-disubstituées par des fonctions ester en position α de l'amine primaire, permettant d'éviter une réaction parasite d'aldolisation. Or, ceci constitue une limite à cette réaction puisqu'une double saponification et décarboxylation sera nécessaire pour restaurer le motif tétrahydro- β -carboline.

L'utilisation de l'acide phosphorique chiral dérivé du BINOL substitué par deux groupements stériquement encombrants tels que des triisopropylphényles en positions 3 et 3' a permis d'obtenir jusqu'à 95% d'excès énantiomérique et bons rendements (Schéma 20).

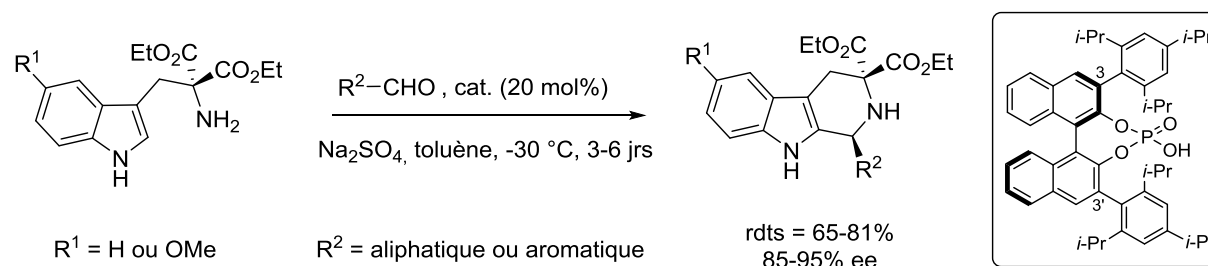


Schéma 20

Hiemstra a, par la suite, mis au point une réaction de Pictet-Spengler catalytique et asymétrique efficace, en utilisant des tryptamines protégées par un groupe *N*-sulfényle et un acide phosphorique chiral dérivé du BINOL, substitué en positions 3 et 3' par des groupes 3,5-bistrifluorométhylphényles (Schéma 21).⁴¹ Le premier avantage de cette méthode réside dans le fait que le substituant *N*-sulfényle de la tryptamine permet la stabilisation de l'iminium intermédiaire, facilitant ainsi l'addition nucléophile de la position 2 de l'indole. Le second avantage est de pouvoir éliminer ce substituant par simple traitement acide, en présence de thiophénol, en fin de réaction.

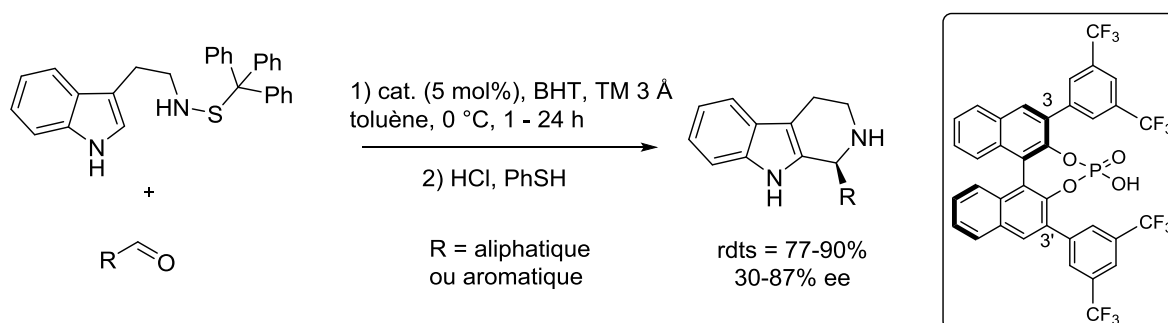


Schéma 21

⁴⁰ Seayad, J.; Seayad, A. M.; List, B. J. *Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1086-1087.

⁴¹ Wanner, M. J.; Van der Haas, R. N. S.; de Cuba, K. R.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7485-7487.

Hiemstra a ensuite étendu la méthode à l'utilisation de la *N*-benzyl tryptamine.⁴² Cette méthodologie tolère des aldéhydes aromatiques et aliphatiques. De nombreux acides phosphoriques dérivés du BINOL ou du H₈-BINOL ont été testés. L'utilisation de l'acide phosphorique dérivé du BINOL substitué en positions 3 et 3' par des groupes triphénylsilyles a permis d'accéder à des tétrahydro-β-carbolines avec, au maximum, 87% d'excès énantiomérique. De plus, la configuration absolue (*S*) du centre stéréogène créé a été déterminée par diffraction de rayons X (*Schéma 22*).

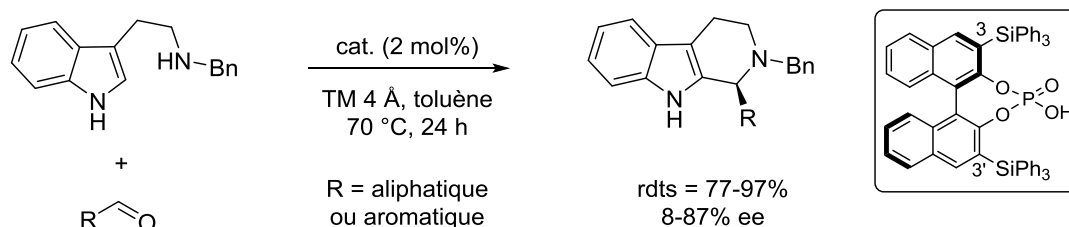


Schéma 22

Enfin, en 2012, Wang a développé une réaction de Pictet-Spengler énantiosélective, catalysée par des acides phosphoriques chiraux dérivés du SPINOL, permettant la synthèse de tétrahydro-β-carbolines avec d'excellents excès énantiomériques.⁴³ La réaction entre une tryptamine protégée par un groupement α-naphtylméthyle et des aldéhydes aromatiques a permis d'atteindre 98% d'excès énantiomérique, en utilisant seulement 2 mol% de l'organocatalyseur (*Schéma 23*). Des aldéhydes aliphatiques ont également pu être utilisés et les composés correspondants ont été obtenus avec plus de 90% d'excès énantiomérique.

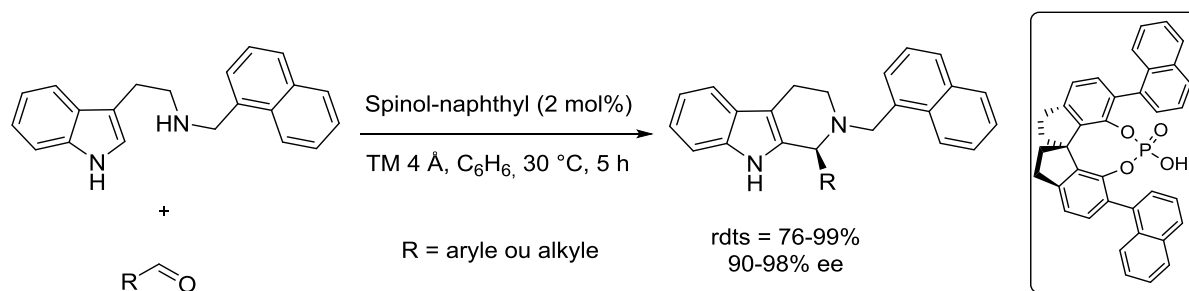


Schéma 23

d. Bilan : avantages et inconvénients des différentes méthodes

Les travaux présentés ont permis de développer des systèmes catalytiques pour la réaction de Pictet-Spengler énantiosélective, permettant d'accéder à des tétrahydro-β-carbolines avec une

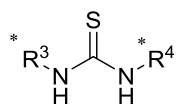
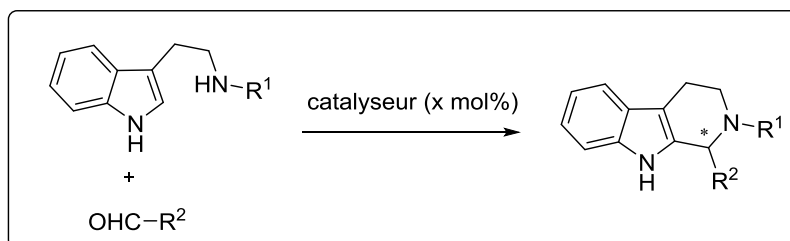
⁴² Sewgobind, N. V.; Wanner, M. J. ; Ingemann, S.; de Gelder, R.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6405-6408.

⁴³ Huang, D.; Xu, F.; Lin, X.; Wang, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 3148-3152.

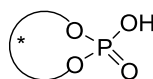
excellente pureté optique, faisant de cette réaction un outil puissant pour la synthèse totale de produits naturels ou de composés possédant des propriétés pharmacologiques intéressantes.

Toutes ces méthodes présentent des avantages et des inconvénients, d'où la nécessité de faire un bilan comparatif entre l'utilisation des thiourées chirales et des acides phosphoriques chiraux (*Tableau 1*).

Tableau 1



Thiourées chirales



Acides phosphoriques chiraux

Paramètres	Thiourées chirales	Acides phosphoriques chiraux
Charge catalytique	⊖ >10 mol%	⊕ Jusqu'à 2 mol%
Groupe R ¹	⊖/⊕ Groupe protecteur ou activant pas toujours nécessaire	⊖/⊕ On ne peut pas travailler avec la tryptamine libre (R ¹ = H)
Réactivité	⊖ Jusqu'à 14 jours de réaction	⊕ Souvent < 6 h de réaction
Synthèses des catalyseurs	⊕ En seulement 2/3 étapes	⊖ BINOL : 6 étapes SPINOL : 14 étapes
Additif	⊖ Nécessaire dans certains cas	⊕ Pas nécessaire
Excès énantiomériques	⊕	⊖/⊕
Rendements	⊖/⊕ Dépendance vis-à-vis des substrats	⊕

Au regard de ce bilan, nous constatons que les acides phosphoriques chiraux possèdent des avantages indéniables sur les thiourées chirales, au niveau de la charge catalytique, de la cinétique des réactions ou encore des résultats obtenus, concernant notamment l'induction asymétrique. Toutefois, il est important de noter que les thiourées chirales sont extrêmement faciles à préparer.

4. Les réactions de Pictet-Spengler aurocatalysées

Peu de publications scientifiques évoquent une réaction de Pictet-Spengler aurocatalysée. Youn a rapporté une méthodologie de cette réaction catalysée par de l'Au(III), à partir d'imines initialement formées, permettant l'accès à des tétrahydroisoquinoléines ou à des tétrahydro- β -carbolines (Schéma 24).⁴⁴ Cette méthodologie tolère des groupements R^1 de type alkyles, aryles ou encore hétéroaryles. Pour cela, il a développé un système catalytique mettant en jeu 1 mol% de $AuCl_3$, 2 mol% de $AgOTf$, en présence d'une base et de chlorure d'acyle.

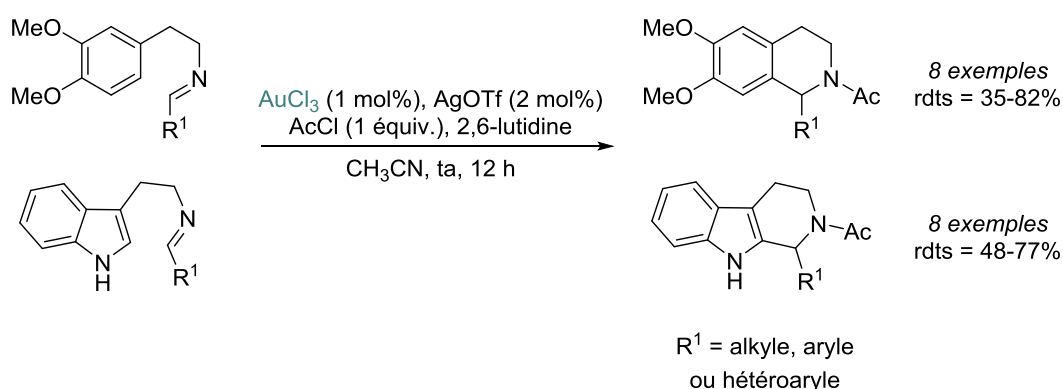


Schéma 24

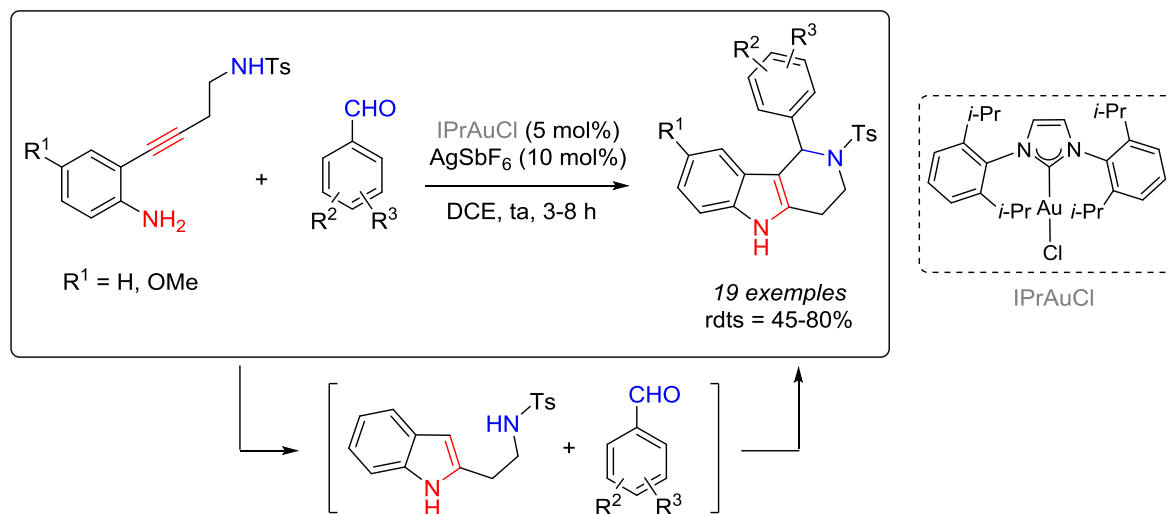
Un article de 2012 décrit une réaction consécutive de cycloisomérisation et Pictet-Spengler catalysé par un complexe d'Au(I).⁴⁵ Cette réaction met en jeu une cycloisomérisation catalysée par un complexe cationique d'Au(I), d'une aniline ortho-substituée par une fonction alcyne disubstituée, qui conduit intermédiairement à la formation d'un composé indolique (Schéma 25). Un aldéhyde aromatique est ensuite ajouté au mélange réactionnel afin de réaliser la réaction de Pictet-Spengler et conduire à des dérivés du tétrahydropyrido[4,3-b]indole.

Le système catalytique employé, composé d'un complexe d'Au(I) et d'un sel d'argent, est nécessaire à la formation du complexe d'Au(I) actif pour la réaction de cycloisomérisation initiale, ainsi que pour la réaction de Pictet-Spengler conduisant à l'obtention de bons rendements en composés tricycliques. Dans cet article, des études ont montré que le complexe d'Au(I) catalyse la réaction de Pictet-Spengler, au même titre que le sel d'argent excédentaire. Toutefois, une faible

⁴⁴ Youn, S. W. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2521-2523.

⁴⁵ Subba Reddy, B. V.; Swain, M.; Reddy, S. M.; Yadav, J. S.; Sridhar, B. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 11355-11361.

conversion de 35% en composé tricyclique est observée dans le cas de l'utilisation du seul sel d'argent (10 mol%).



5. Applications synthétiques

En parcourant la littérature, nous avons constaté que plusieurs produits pharmaceutiques importants présentant un squelette tétracyclique sont obtenus *via* une voie de synthèse faisant intervenir une réaction de Pictet-Spengler.

Le potentiel thérapeutique de ces composés conduit à une grande valeur commerciale. Par exemple, le Cialis® qui est un produit pharmaceutique commercial prescrit dans le cadre d'un traitement des dysfonctions érectiles (possédant une activité comparable à celle du Sildénafil, plus communément nommé Viagra®) a dégagé 1,7 milliard de dollars de bénéfices à lui seul en 2010, selon le rapport annuel Eli Lilly.⁴⁶ Face à ces enjeux commerciaux et scientifiques, des méthodes efficaces pour accéder à ces composés de haute complexité moléculaire sont vivement souhaitées.

Nous allons présenter, par la suite, quelques exemples majeurs de la réaction de Pictet-Spengler pour la synthèse de composés indoliques d'intérêt présentant le motif tétracyclique nous intéressant dans le cadre de ce travail de thèse. Pour cela, nous les avons classés de la manière suivante (Schéma 26) :

- Les composés obtenus par réaction-clé de Pictet-Spengler puis fermeture du cycle D (approche n°1)

⁴⁶ <http://investor.lilly.com/annuals.cfm>

- Les composés synthétisés par fermeture du cycle D, *via* une réaction de Pictet-Spengler (approche n°2)

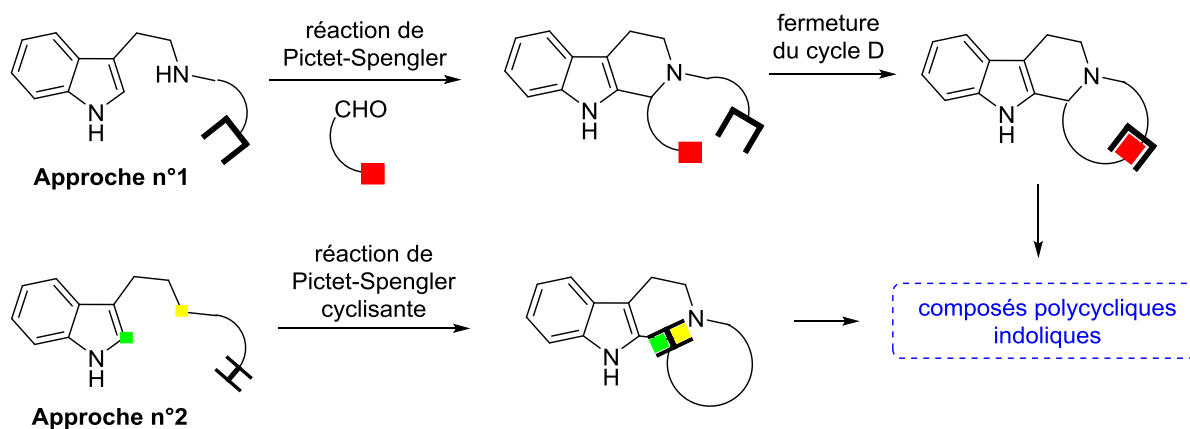


Schéma 26

a. Synthèses de composés par réaction-clé de Pictet-Spengler puis fermeture du cycle D (approche n°1)

• Synthèse d'un antagoniste aux récepteurs CCK1

Le groupe de González-Muñiz s'est intéressé à la synthèse de composés de la famille des indolizino-[8,7-*b*]-indoles, possédant une forte affinité et sélectivité pour les récepteurs CCK1.⁴⁷ L'augmentation de la sécrétion de l'hormone peptidique cholecystokinine (CCK), qui est un neurotransmetteur liés aux récepteurs CCK1, entraîne des troubles gastro-intestinaux et du système nerveux central.

La réaction de Pictet-Spengler entre une tryptamine fonctionnalisée et un aldéhyde aliphatique, en présence d'acide trifluoroacétique, permet l'accès à la tétrahydro-β-carboline correspondante sous la forme de deux diastéréomères avec un rendement de 68% (Schéma 27). L'élimination du groupement benzylique porté par l'amine du diastéréomère *trans*, la fermeture du cycle à cinq chaînons puis la saponification de la fonction ester ont permis d'obtenir un composé tétracyclique. Celui-ci a ensuite subi un couplage peptidique avec la L-Phe-OMe et diverses fonctionnalisations qui ont permis d'obtenir le composé désiré possédant une bonne activité inhibitrice vis-à-vis des récepteurs CCK1, permettant la diminution du passage du neurotransmetteur CCK et ainsi de diminuer ses effets néfastes dans le cas de sa surexpression.

⁴⁷ Martín-Martínez, M.; De la Figuera, N.; Latorre, M.; Herranz, R.; García-López, M. T.; Cenarruzabeitia, E.; Del Río, J.; González-Muñiz, R. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3770-3777.

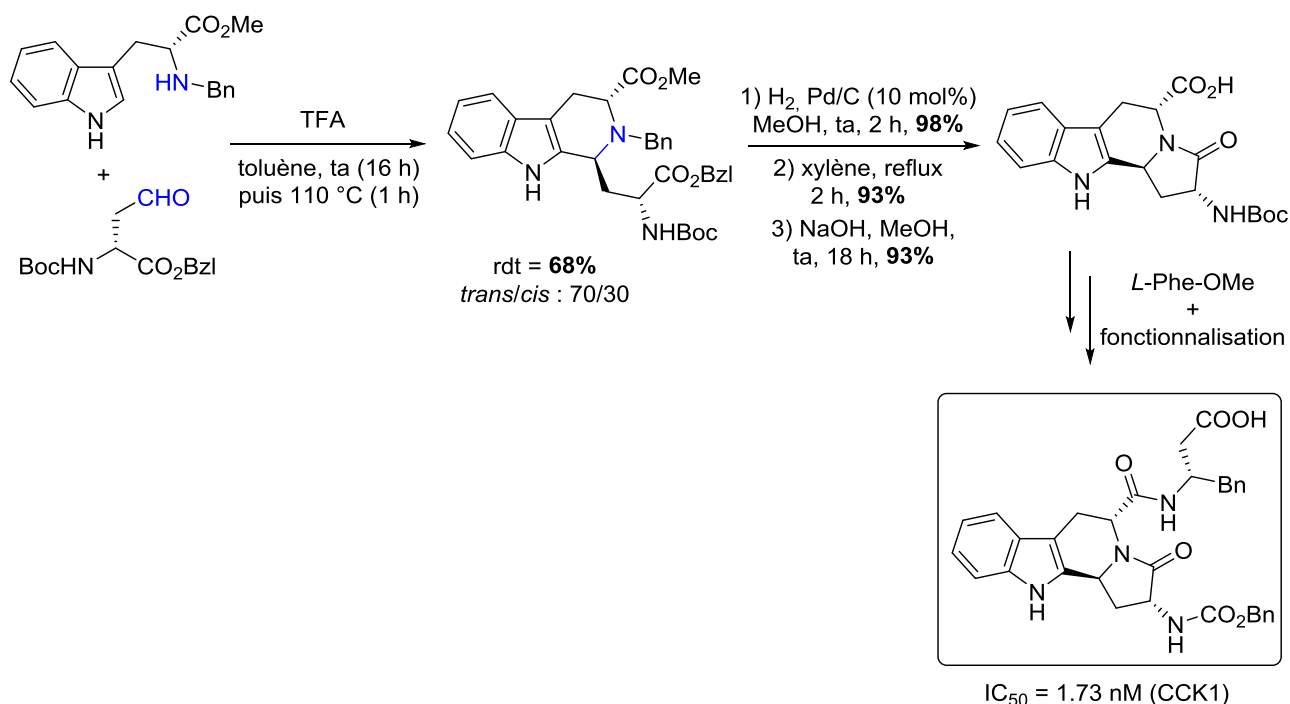


Schéma 27

- **La (-)-arboricine**

Afin d'illustrer l'intérêt du développement des réactions de Pictet-Spengler énantiosélectives pour accéder à des tétrahydro- β -carbolines énantio-pures, Hiemstra a décrit la synthèse totale énantiosélective d'un alcaloïde tétracyclique, la (-)-arboricine (Schéma 28).⁴⁸ Son obtention est basée sur une réaction de Pictet-Spengler organocatalysée par un acide phosphorique dérivé du H₈-BINOL, entre une tryptamine substituée sur l'atome d'azote par un groupement allylique fonctionnalisé et un aldéhyde aliphatique, conduisant à la tétrahydro- β -carboline-clé avec 89% d'excès énantiomérique. Celle-ci a ensuite été protégée par un groupement Boc. Après régénération de la fonction cétone par un traitement acide, une réaction palladocatalysée intramoléculaire de cyclisation entre la fonction iodo-alcène et la chaîne aliphatique a permis la fermeture du cycle D. La déprotection du groupement Boc a conduit à la (-)-arboricine.

⁴⁸ Wanner, M. J.; Boots, R. N.; Eradus, B.; de Gelder, R.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2579-2581.

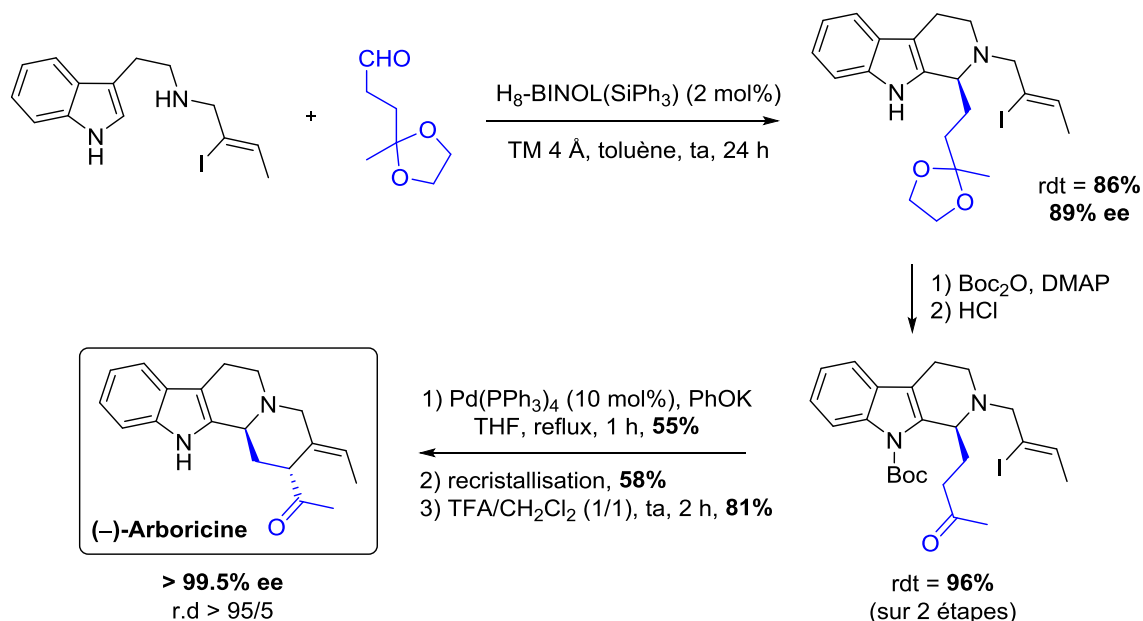


Schéma 28

- La (+)-yohimbine

La (+)-yohimbine est le principal alcaloïde issu de l'écorce de l'arbre ouest-africain *Pausinystalia yohimbe*. Un intérêt particulier envers cette structure est apparu lorsque l'on a découvert qu'un des deux énantiomères de la (+/-)-yohimbine était actif pour le traitement de dysfonction érectile chez l'homme.¹⁰ La (+)-yohimbine est, en effet, un antagoniste compétitif des récepteurs adrénergiques α -1 et α -2 sélectifs, ainsi qu'un agoniste partiel du récepteur sérotoninergique 5-HT_{1A}.

En 2008, Jacobsen a décrit la synthèse totale de la (+)-yohimbine par une approche présentée précédemment (Schéma 14), en contrôlant sa stéréochimie par réaction de Pictet-Spengler énantiosélective, catalysée par une thiourée chirale.⁴⁹ La tétrahydro- β -carboline issue de cette réaction a été obtenue avec 94% d'excès énantiomérique (Schéma 29). Après quelques étapes de fonctionnalisation du composé, notamment une réaction de Diels-Alder intramoléculaire catalysée par du triflate de scandium, entre le diène porté par l'azote et le diénophile introduit par réaction de Pictet-Spengler, la (+)-yohimbine a été obtenue. La synthèse totale de ce composé a été réalisée en onze étapes, avec un rendement global de 14%.

⁴⁹ Mergott, D. J.; Zuend, S. J.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2008**, 10, 745-748.

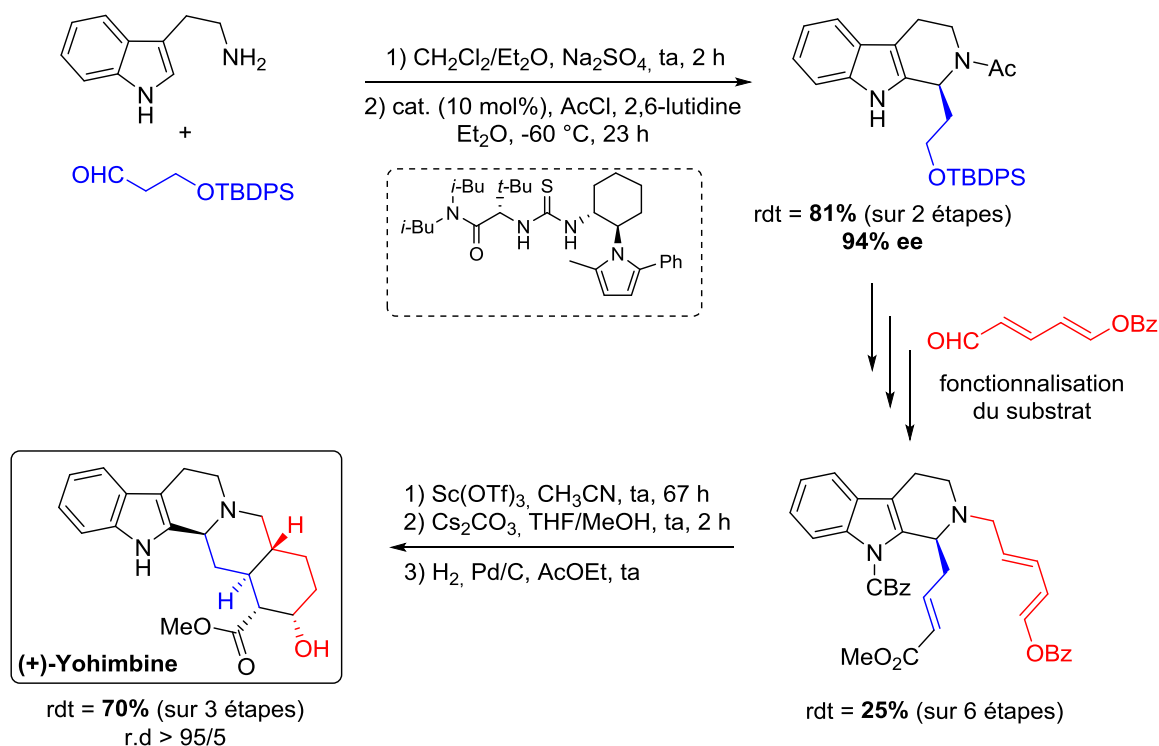


Schéma 29

En 2011, Hiemstra s'est également intéressé à la synthèse totale de ce produit naturel en utilisant son expertise concernant la réaction de Pictet-Spengler énantiosélective catalysée par les acides phosphoriques chiraux (Schéma 30).⁵⁰ La tétrahydro- β -carboline a été obtenue avec une énantiosélectivité de 84%, nettement inférieur à celle obtenue par Jacobsen (Schéma 29). La présence d'un diénoophile sur l'atome d'azote a permis de réaliser une réaction de Diels-Alder intramoléculaire, très semblable à celle réalisée par Jacobsen. Une recristallisation du composé issu la réaction de Diels-Alder a permis d'accéder à une excellente pureté optique de 99% en fin de synthèse. Cette synthèse totale a été réalisée en sept étapes, avec un meilleur rendement global de 29%.

⁵⁰ Herlé, B.; Wanner, M. J.; van Maarseveen, J.H.; Hiemstra, H. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 8907–8912.

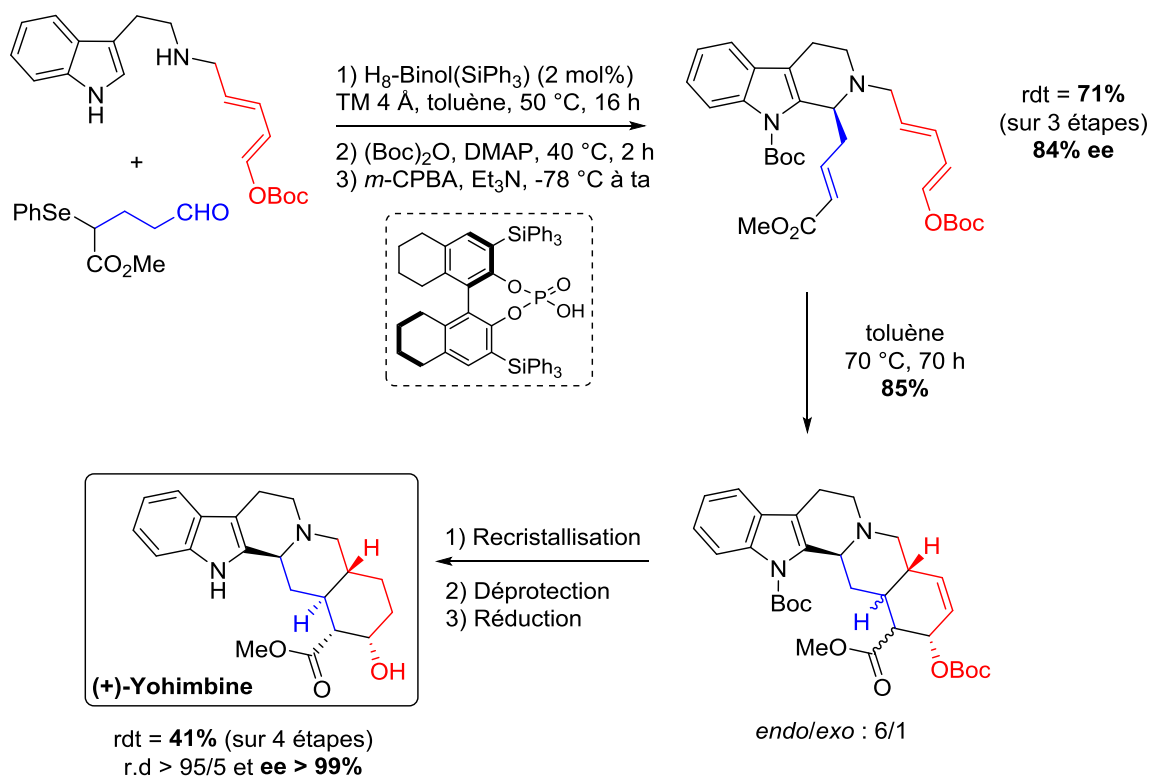


Schéma 30

- La (–)-harmicine

Le groupe de Wang a décrit la synthèse totale énantiosélective de la (–)-harmicine en quatre étapes.⁵¹ L'accès à ce produit naturel est d'un grand intérêt en raison de son activité anticancéreuse et antinociceptive.

Wang a mis au point une voie de synthèse initiée par une réaction de Pictet-Spengler énantiosélective catalysée par un acide phosphorique dérivé du SPINOL, entre une tryptamine protégée par un groupement naphthylméthyle et un aldéhyde aliphatique (Schéma 31). La tétrahydro-β-carboline, obtenue avec un excellent rendement de 89% et excès énantiomérique de 93%, a ensuite été déprotégée par hydrogénolyse palladocatalysée. La (–)-harmicine a finalement été obtenue par fermeture du cycle D par réaction de Mitsunobu.

⁵¹ Huang, D.; Xu, F.; Lin, X.; Wang, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3148-3152.

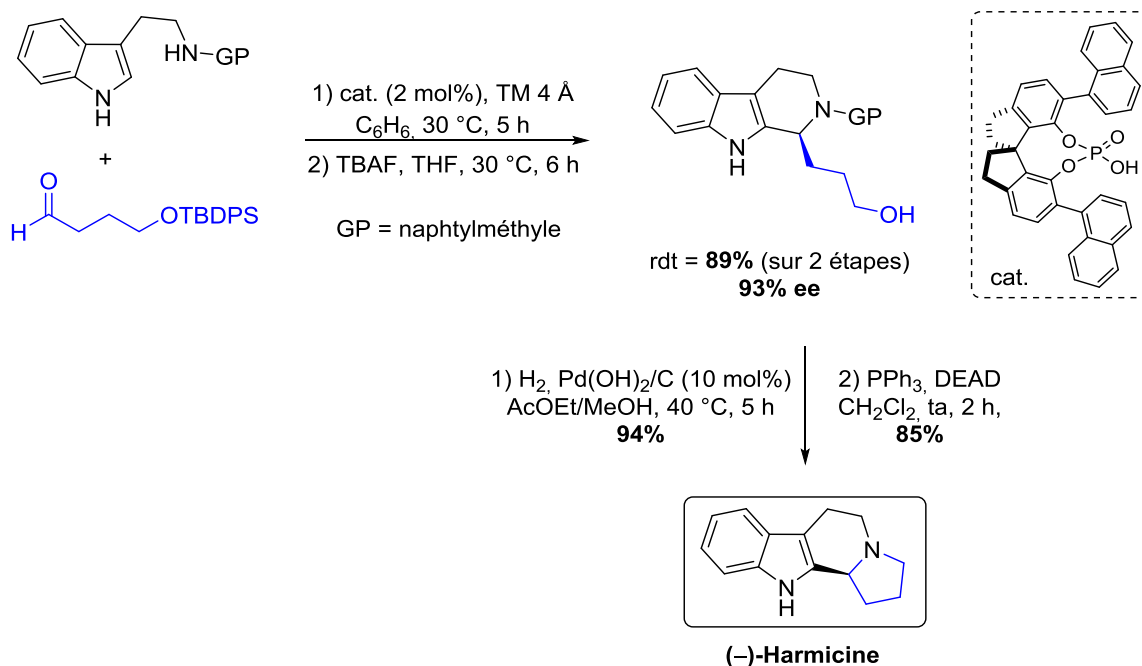


Schéma 31

b. Synthèses de composés tétracycliques par fermeture du cycle D par réaction de Pictet-Spengler (approche n°2)

- **La (+)-harmicine**

Jacobsen a décrit la synthèse totale énantiosélective de la (+)-harmicine en quatre étapes.⁵² Il a mis au point une réaction de Pictet-Spengler énantiosélective sur une tryptamine fonctionnalisée, en présence d'une thiourée chirale, permettant d'obtenir un composé tétracyclique avec 97% d'excès énantiomérique (*Schéma 32*). La tryptamine fonctionnalisée est initialement obtenue par une réaction entre la tryptamine et de l'anhydride succinique. La réduction d'une des deux fonctions amides permet alors l'obtention du substrat sur lequel est réalisée la réaction de Pictet-Spengler énantiosélective. La réduction finale de la fonction amide restante a permis d'accéder à la (+)-harmicine.

⁵² Raheem, I. T.; Thiara, P. S.; Peterson, E. A.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13404-13405.

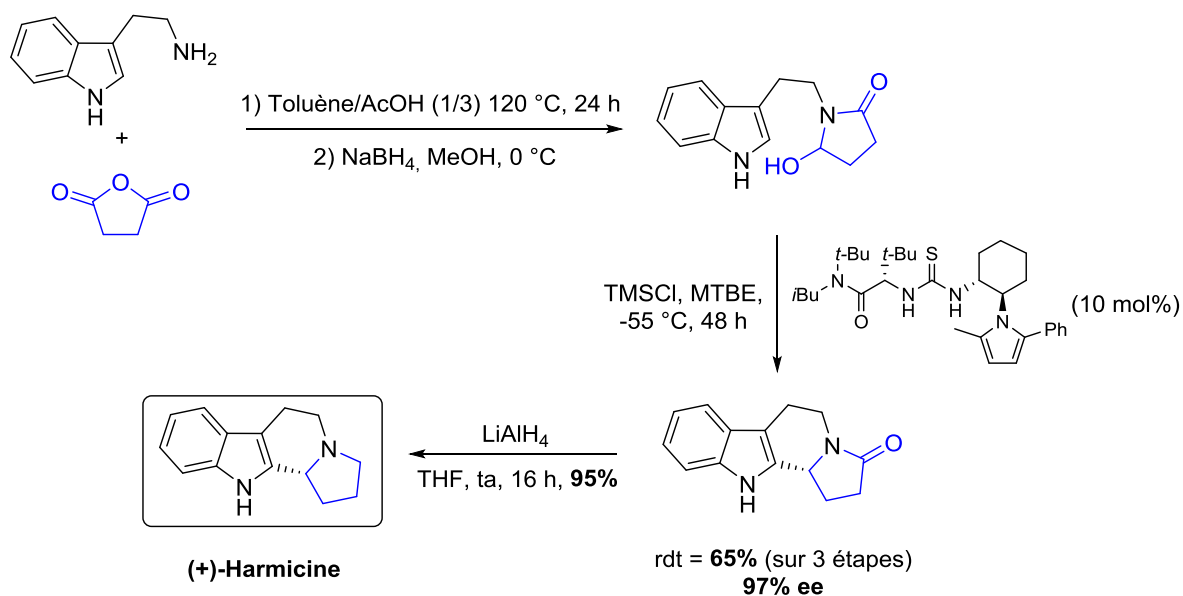


Schéma 32

c. Autres approches synthétiques

D'autres composés tétracycliques indoliques biologiquement actifs peuvent être obtenus par réaction de Pictet-Spengler. Nous ne présenterons que la synthèse du Tadalafil (Cialis®) en raison de son intérêt thérapeutique.

La synthèse du Tadalafil de Xu a été réalisée par une voie synthétique impliquant une réaction de Pictet-Spengler diastéréosélective, catalysée par l'acide benzoïque, entre un ester du L-tryptophane et un aldéhyde aromatique dans le nitrométhane (Schéma 33).⁵³ Cette réaction a permis l'obtention du diastéréomère *cis* majoritaire de la tétrahydro-β-carboline correspondante. Une acylation suivie d'une fermeture de cycle a ensuite permis d'obtenir le Tadalafil. La synthèse de ce composé d'intérêt pharmacologique a fait l'objet de plusieurs brevets.⁵⁴

⁵³ Shi, X.-X.; Liu, S.-L.; Xu, W.; Xu, Y.-L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 435-442.

⁵⁴ (a) Dagan, A. C.-M. Tetracyclic Derivatives; Process of Preparation and Use. U.S. Patent 5,859,006, Jan 12, 1999. (b) Dagan, A. C.-M. Tetracyclic Derivatives, Process of Preparation and Use. U.S. Patent 6,025,494, Feb 15, 2000.

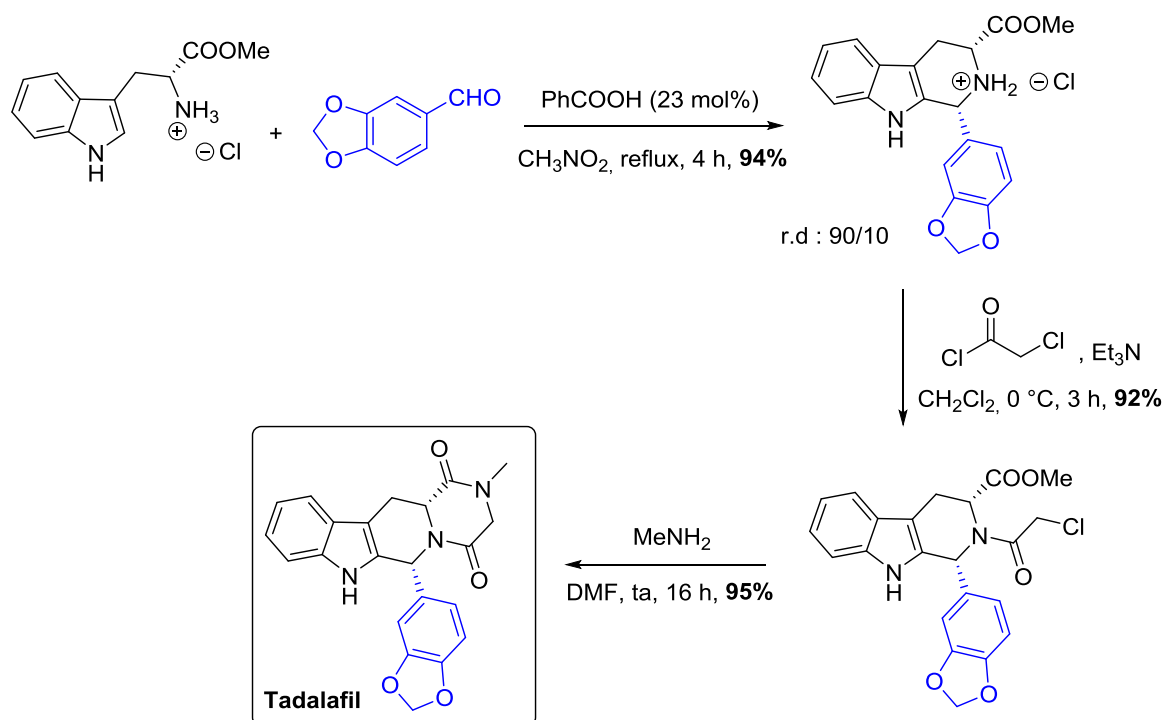


Schéma 33

III. Objectifs et projet de thèse

Au vu de l'importance des composés indoliques en biologie, et du besoin accru de développer de nouvelles stratégies synthétiques vers les structures indoliques hautement fonctionnalisées, nous avons axé nos travaux sur une stratégie générale d'accès à des composés indoliques tétracycliques, dont les fers de lance sont les indolo[2,3-*a*]quinolizidines. En effet, comme nous l'avons montré précédemment, ce motif est présent dans de nombreux produits naturels ou composés possédant des propriétés pharmacologiques.

L'accès à ces structures a été pensé de manière à pouvoir introduire un maximum de diversité structurale, tant au niveau des substituants des cycles aromatiques que des centres stéréogènes, qu'il sera nécessaire de contrôler afin d'obtenir des composés de haute pureté diastéréomérique et énantiomérique (*Figure 15*).

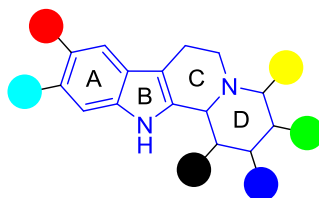


Figure 15

Nous avons envisagé l'accès aux composés polycycliques par diverses réactions de fermeture du cycle D métallocatalysées, à partir de tétrahydro- β -carboline substituées en position R² par une fonction insaturée, de type allène ou alcyne (*Schéma 34*). Les tétrahydro- β -carboline convenablement fonctionnalisées seront obtenues par réaction de Pictet-Spengler énantiosélective organocatalysée entre des tryptamines et des aldéhydes présentant la fonction insaturée allène ou alcyne.

De façon générale, nous tenterons également de combiner organocatalyse et catalyse organométallique pour développer des voies d'accès aux dérivé-cibles en une seule et même réaction.

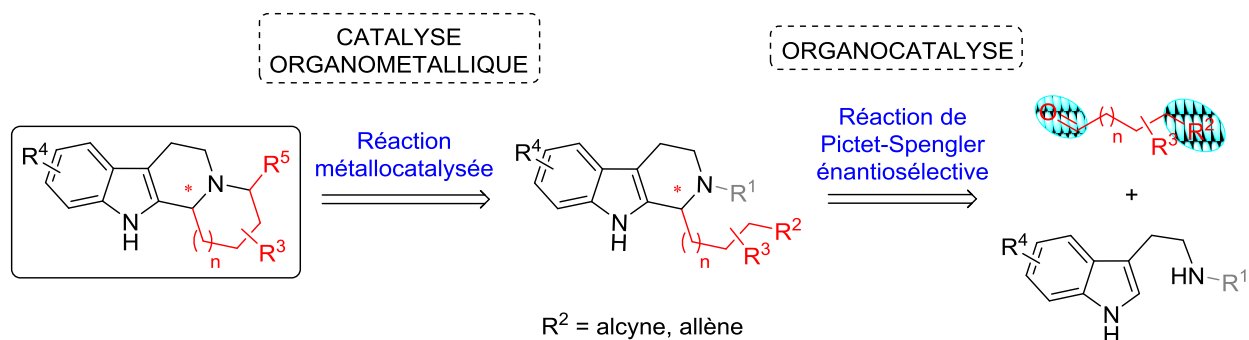


Schéma 34

Cette stratégie synthétique présente de nombreux challenges à relever :

- Préparer des aldéhydes portant une chaîne avec une insaturation terminale.
- Développer l'accès à des tétrahydro- β -carboline énantio-pures par réaction de Pictet-Spengler en utilisant ces aldéhydes fonctionnalisés.
- Créer le cycle D par une réaction de cyclisation métallocatalysée.
- Contrôler la chimio-, régio- et diastéréosélectivité de toutes les réactions de cyclisation.
- Combiner de façon orthogonale les deux modes de catalyse (organocatalyse et catalyse organométallique) pour un accès plus rapide aux cibles.

Chap. 1 : Synthèse de tétrahydro-β-carbolines par réaction de Pictet-Spengler énantiosélective entre des *N*-allyl tryptamines et des 1,*n*-allénaldéhydes

Les tétrahydro-β-carbolines **1** comportant une fonction allène sur leur chaîne aliphatique sont au cœur de ce travail de thèse orienté vers la synthèse de composés indoliques polycycliques. Après l'étude des différentes stratégies permettant d'accéder à ces composés de façon asymétrique, nous avons choisi de nous appuyer sur la réaction de Pictet-Spengler catalysée par les acides phosphoriques chiraux, entre des tryptamines **2** et des 1,*n*-allénaldéhydes **3** (Schéma 35). La partie bibliographique, présentée en introduction, a permis d'avoir une vue d'ensemble sur ce qui a été décrit précédemment concernant les systèmes catalytiques développés, de manière à savoir comment orienter nos travaux.

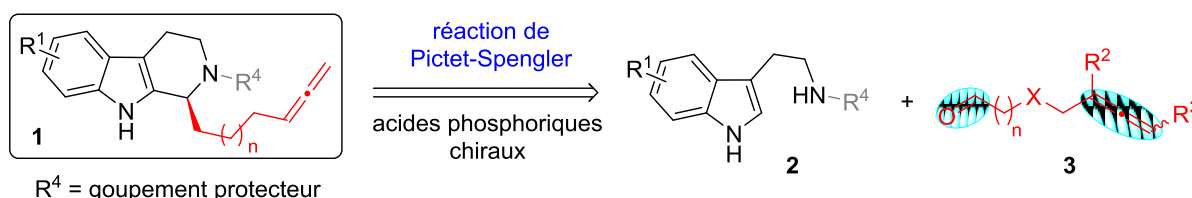


Schéma 35

I. Synthèses des allénaldéhydes

Pour commencer notre étude, nous nous sommes tout d'abord intéressés à la constitution d'une bibliothèque d'allénaldéhydes **3** présentant un maximum de diversité structurale, qui sont les briques moléculaires indispensables à la mise au point de la réaction de Pictet-Spengler énantiosélective de notre projet.

1. Méthodes de préparation d'allènes à partir d'alcynes

De nombreuses méthodes existent pour la construction d'une fonction allène⁵⁵ et, parmi elles, nous avons choisi celles qui utilisent un substrat de départ possédant une fonction alcyne terminal, puisque les 1,*n*-alkynols sont commercialement disponibles ou facilement accessibles.

⁵⁵ (a) Brummond, K. M.; DeForrest, J. E. *Synthesis* **2007**, 795-818. (b) Yu, S.; Ma, S. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5384-5418.

a. Réactions de Crabbé et dérivées

La première synthèse d'allénols efficace a été publiée par Crabbé en 1979.⁵⁶ Elle permet l'homologation de dérivés acétyléniques en allènes terminaux par réaction avec le paraformaldéhyde, en présence de bromure de cuivre et de diisopropylamine (*Schéma 36*). Ces conditions ont été modifiées en 2009 par Ma, en changeant la base initiale par de la dicyclohexylamine et le bromure de cuivre par de l'iodure de cuivre.⁵⁷ Dans ces conditions, les allènes terminaux peuvent être obtenus avec des rendements allant jusqu'à 98%.

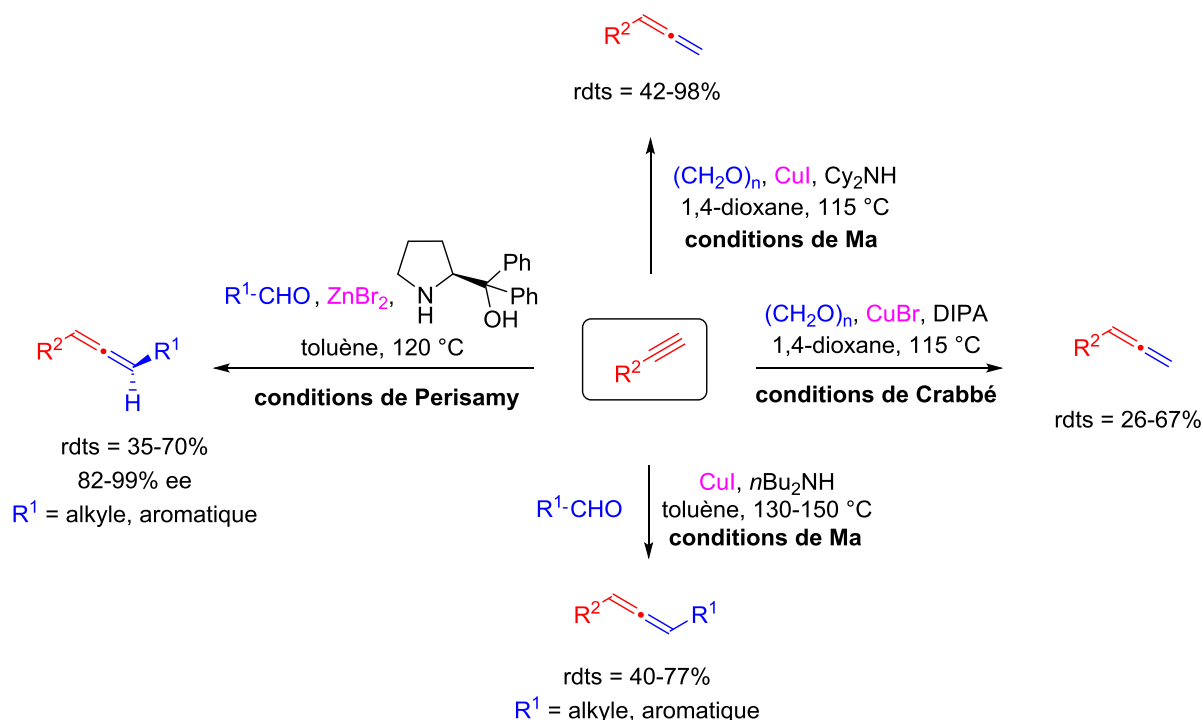


Schéma 36

L'accès aux allènes 1,3-disubstitués a également été décrit par Ma, en remplaçant le paraformaldéhyde par un aldéhyde aromatique ou aliphatique.⁵⁸ Une optimisation de la base employée, la dibutylamine, ainsi que de l'acide de Lewis a été faite afin de mettre au point cette réaction. Il est à noter que les conditions réactionnelles de cette méthodologie tolèrent des fonctions hydroxyles ou aminées sur le substrat acétylénique.

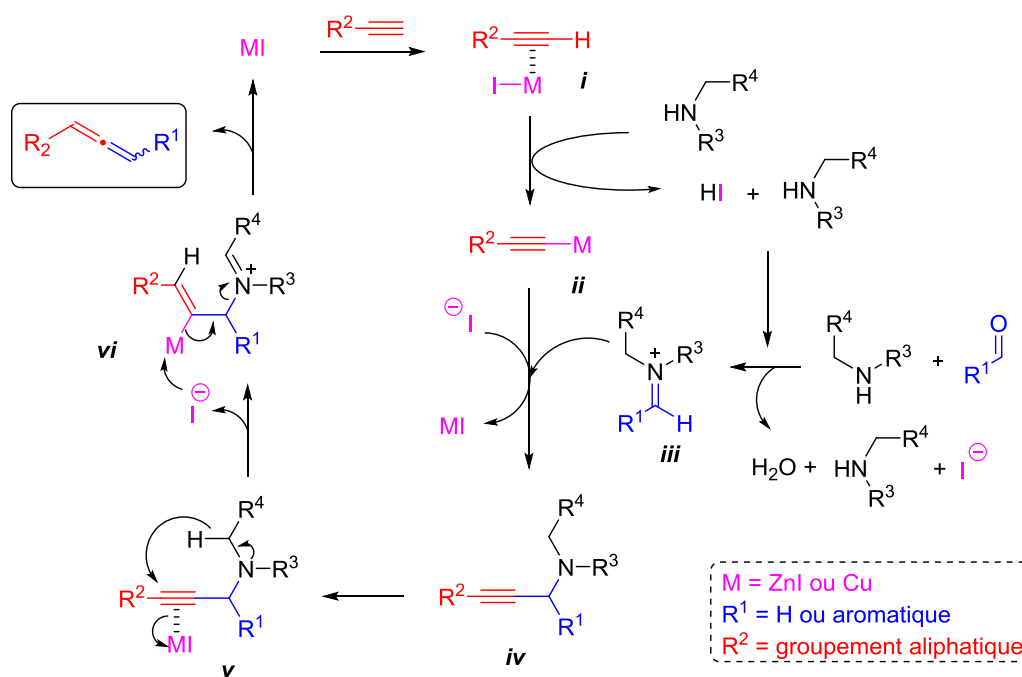
⁵⁶ (a) Crabbé, P.; Fillion, H.; Andre, D.; Luche, J. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 859-860. (b) Searles, S.; Li, Y.; Nassim, B.; Lopes, M. T. R.; Tran, P. T.; Crabbé, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 747-751.

⁵⁷ Kuang, J.; Ma, S. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1763-1765.

⁵⁸ (a) Kuang, J.; Ma, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1786-1787. (b) Kuang, J.; Luo, H.; Ma, S. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 933-944.

En 2012, l'équipe de Perisamy a adapté cette stratégie à la synthèse d'allènes 1,3-disubstitués chiraux.⁵⁹ Cette méthodologie utilise une quantité stœchiométrique d'un dérivé de la L-Proline, en présence de bromure de zinc. L'utilisation d'aldéhydes aromatiques ou aliphatiques conduit à l'obtention d'allènes 1,3-disubstitués, avec des excès énantiomériques pouvant atteindre 99%.

Le mécanisme réactionnel proposé en 2010 par Ma peut être généralisé à toutes les méthodes de synthèse d'allènes dérivées de la réaction de Crabbé.⁵⁸ Celui-ci est initié par la coordination de l'acide de Lewis sur la triple liaison du composé acétylénique, générant un acétylure de cuivre *ii* (Schéma 37). Cette espèce réagit avec l'iminium *iii*, formé par une réaction entre l'aldéhyde et la base, menant à la propargylamine *iv* et régénérant l'acide de Lewis initial. Ce dernier active de nouveau la triple liaison de l'intermédiaire *v*, qui réagit intramoléculairement par un transfert d'hydrure 1,5 et conduit à l'espèce *vi*. Celle-ci subit ensuite une élimination permettant de former le composé final portant une fonction allène 1,3-disubstituée et la régénération de l'acide de Lewis et de la base.



⁵⁹ Periasamy, M.; Sanjeevakumar, N.; Dalai, M.; Gurubrahamam, R.; Reddy, P. O. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2932-2935.

b. Alcynylation de Heck palladocatalysée

Buchwald a développé en 2006 une voie d'accès à des allènes 1,3-disubstitués.⁶⁰ Cette réaction palladocatalysée entre un dérivé de chlorure de benzyle et un composé acétylénique présente, néanmoins, l'inconvénient de former en mélange les produits allénique et alcynique, qui sont difficilement séparables par chromatographie sur gel de silice. Cette réaction passe tout d'abord par la formation d'un alcyne disubstitué, qui est ensuite partiellement ou totalement isomérisé en allène en présence de carbonate de césium (Schéma 38).

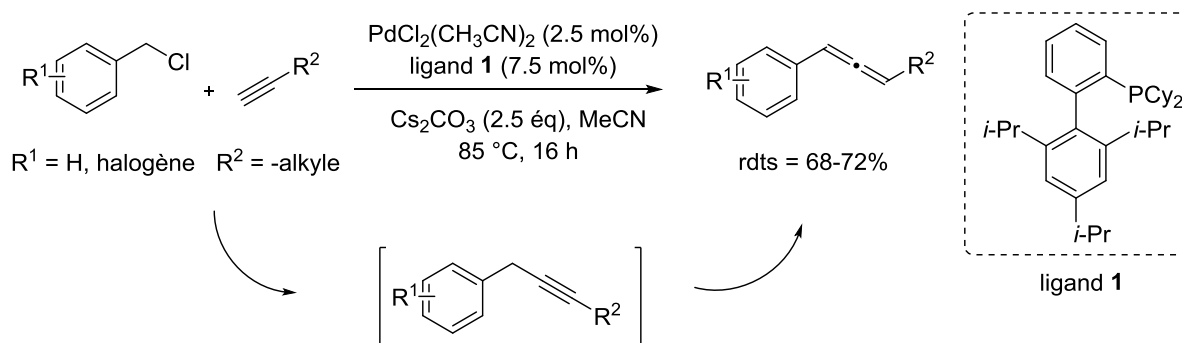


Schéma 38

c. Synthèse d'allènes gem-disubstitués

Une publication de 2001 décrit une voie de synthèse permettant d'accéder à des allènes *gem*-disubstitués à partir de composés propargyliques possédant une fonction hydroxyle libre.⁶¹ Cette fonction est protégée par réaction avec le chlorure de mésyle, puis le mésylate est mis en présence d'un cuprate, formé *in situ*, de manière à générer la fonction allène *gem*-disubstituée par alkylation de l'alcyne puis élimination d'acide méthanesulfonique (Schéma 39). Cette méthodologie tolère des réactifs de Grignard aliphatiques et aromatiques.

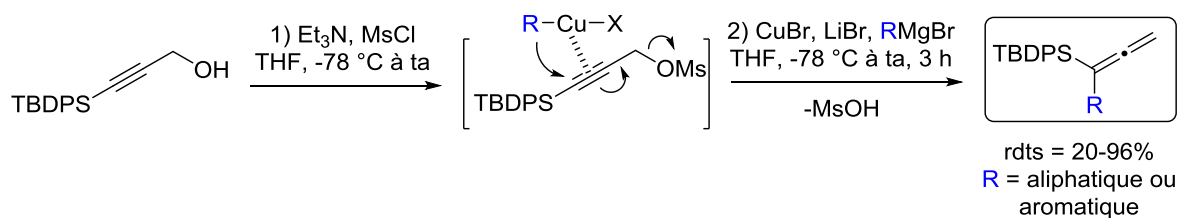


Schéma 39

⁶⁰ Larsen, C. H.; Anderson, K. W.; Tundel, R. E.; Buchwald, S. L. *Synlett* **2006**, 2941-2946.

⁶¹ Evans, D. A.; Sweeney, Z. K.; Rovis, T.; Tedrow, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12095-12096.

Kondo⁶² et Aubert⁶³ ont utilisé une approche similaire, *via* différents réactifs pour générer le cuprate, pour la synthèse d'allènes *gem*-disubstitués. À partir des alcools propargyliques protégés par un mésyle, la réaction avec un cuprate conduit aux composés souhaités (Schéma 40). Kondo et Aubert se sont limités à l'utilisation de méthyl lithium et de bromure de méthylmagnésium, mais cette méthode semble extensible à l'introduction d'autres substituants.

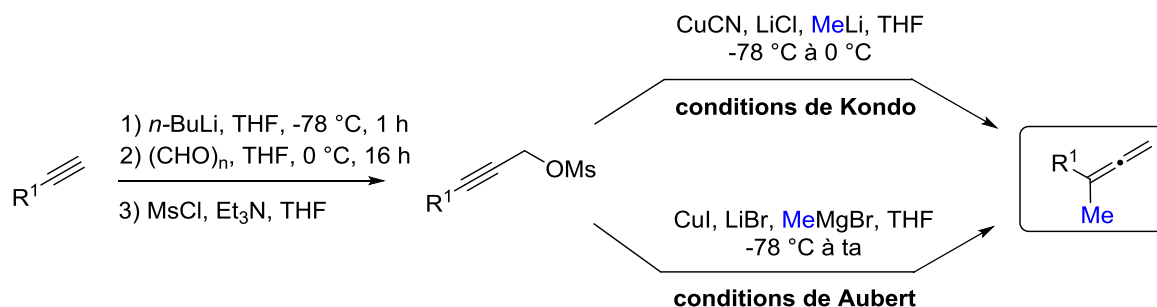


Schéma 40

2. Synthèse d'une chimiothèque d'allénaldéhydes

Pour synthétiser les allénols **4** nécessaires à ce travail de thèse, nous avons travaillé, dans la mesure du possible, à partir d'alcyngols **5** non-protégés et commerciaux. Pour créer un maximum de diversité structurale, nous avons utilisé les méthodologies présentées précédemment de Crabbé ou Ma, Buchwald et Aubert ou Kondo, de manière à accéder à des allénols monosubstitués, 1,3-disubstitués et *gem*-disubstitués (Schéma 41).

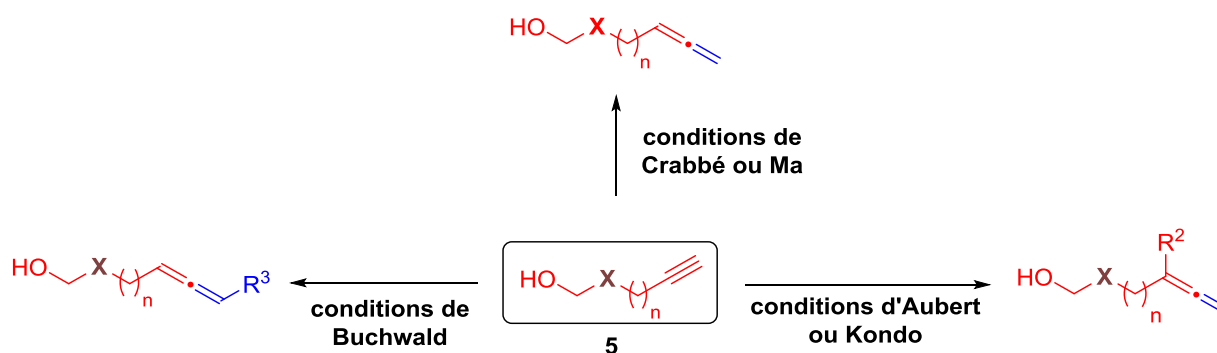


Schéma 41

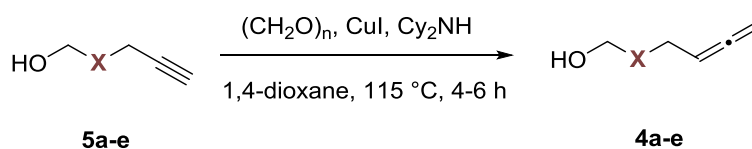
⁶² Tsukamoto, H.; Matsumoto, T.; Kondo, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1047-1050.

⁶³ Garcia, P.; Harrak, Y.; Diab, L.; Cordier, P.; Ollivier, C.; Gandon, V.; Malacria, M.; Fensterbank, L.; Aubert, C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2952-2955.

a. Synthèse des allénols

Dans un premier temps, nous avons appliqué les conditions de Crabbé⁵⁶ et Ma,⁵⁷ afin d'obtenir des allénols terminaux. Les 1,*n*-alcynols commerciaux **5a-c** ont été mis en réaction avec du paraformaldéhyde, de l'iodure de cuivre ainsi que de la dicyclohexylamine, et cela a permis d'obtenir les allénols correspondants **4a-c** avec 68, 70 et 51% de rendement, ce qui est en accord avec les résultats obtenus par Ma (*entrées 1, 2 et 3, Tableau 2*). Il est à noter que **4c** n'a été obtenu qu'avec 51% de rendement, en raison du caractère volatil du composé formé. Nous avons également utilisé des alcynols présentant un oxygène **5d** et un azote **5e** dans la chaîne aliphatique, ce qui a conduit aux allénols **4d** et **4e** avec 50 et 55% de rendement, respectivement (*entrées 4 et 5, Tableau 2*).

Tableau 2



Entrée	X	4 , rdt (%)
1	CH ₂ CH ₂	4a , 68
2	CH ₂ CH ₂ CH ₂	4b , 70
3	CH ₂	4c , 51
4	CH ₂ O	4d , 50
5	CH ₂ N(Boc)	4e , 55

Afin d'accéder à des allénols 1,3-disubstitués par des groupements aryles, nous avons utilisé la méthode développée par Buchwald,⁶⁰ par alcynylation de Heck palladocatalysée suivie d'une isomérisation. Différents alcynols ont été mis en réaction avec des dérivés du chlorure de benzyle en présence de Pd(II) et de carbonate de césium, de manière à obtenir les allénols 1,3-disubstitués correspondants.

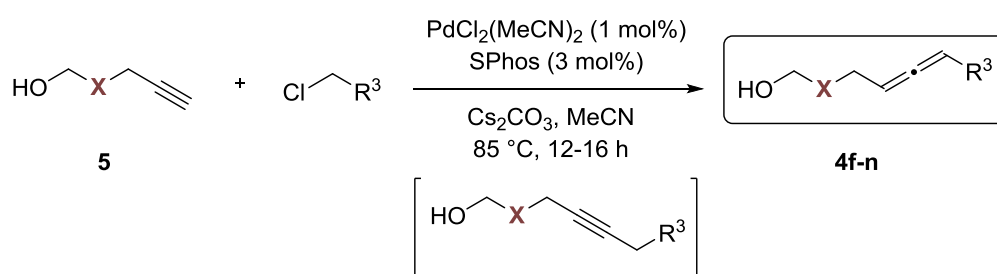
Il est à noter que nous avons rencontré des difficultés lors de la purification des allénols **4f-n** en raison de la présence des alcynols intermédiaires correspondants dans les bruts réactionnels. Ces derniers possèdent un rapport frontal peu différent de celui des allénols.

De cette manière, **4f** a été obtenu avec 64% de rendement, dont 24% de l'alcynol correspondant (*entrée 1, Tableau 3*). **4g**, possédant une chaîne aliphatique plus courte, a été obtenu avec 91% de rendement (*entrée 2, Tableau 3*). Les composés fluorés en position *para* ou *ortho* de l'aryle, **4h** et **4i**, ont été obtenus avec 84 et 58% de rendement (*entrées 3 et 4, Tableau 3*). La méthodologie employée tolère également des groupements aryles pauvres en électrons, substitués en position *para* ou *méta* par un groupement trifluorométhyle (*entrées 5 et 6, Tableau 3*). De manière

surprenante, aucune trace de l'alcyne n'a été observée dans le cas de l'obtention de **4j**. Les composés halogénés où $R^3 = m\text{-BrC}_6\text{H}_4$ ou $p\text{-ClC}_6\text{H}_4$, nitré où $R^3 = p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (entrée 8, Tableau 3), possédant un hétéroaryle $R^3 = \text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ (entrée 9, Tableau 3) ou encore avec un hétéroatome dans la chaîne portée par l'allène où $X = \text{CH}_2\text{O}$ (entrée 10, Tableau 3) n'ont pas pu être obtenus.

L'utilisation de l'heptyn-1-ol a également permis d'accéder aux composés **4m** et **4n**, présentant un groupe phényle et *para*-trifluorophényle avec, respectivement, 91 et 25% de rendement (entrées 11 et 12, Tableau 3).

Tableau 3



Entrée	X	R^3	4 , rdt (%) (allène/alcyne)
1	CH_2CH_2	Ph	4f , 64 (76/24)
2	CH_2	Ph	4g , 91 (87/13)
3	CH_2CH_2	<i>p</i> - FC_6H_4	4h , 84 (80/20)
4	CH_2CH_2	<i>o</i> -F	4i , 58 (91/9)
5	CH_2CH_2	<i>p</i> - CF_3	4j , 46 (100/0)
6	CH_2CH_2	<i>m</i> - CF_3	4k , 78 (75/25)
7	CH_2CH_2	<i>p</i> - OMeC_6H_4	4l , 71 (91/9)
8	CH_2CH_2	<i>m</i> - BrC_6H_4	0
		<i>p</i> - ClC_6H_4	
		<i>p</i> - $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	
9	CH_2CH_2	2-Pyridine	0
10	CH_2O	Ph	0
11	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	Ph	4m , 91 (77/23)
12	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	<i>p</i> - CF_3	4n , 25 (100/0)

Dans le but d'augmenter davantage la diversité structurale de cette librairie d'allénols, nous avons ensuite synthétisé des allènes *gem*-disubstitués. En utilisant la méthode décrite par Aubert,⁶³ nous avons synthétisé les intermédiaires **6a** et **6b**, nécessaires à l'obtention des allénols protégés *gem*-disubstitués. Pour cela, nous avons tout d'abord protégé la fonction hydroxyle libre des alcynols par un groupement silylé, puis alkylé la fonction alcyne par réaction avec le paraformaldéhyde. Les

alcools primaires ont alors été convertis en mésylates par réaction avec du chlorure de mésyle. Les composés **6a** et **6b** ont été obtenus avec 79 et 77% de rendements globaux sur 3 étapes (Schéma 42).

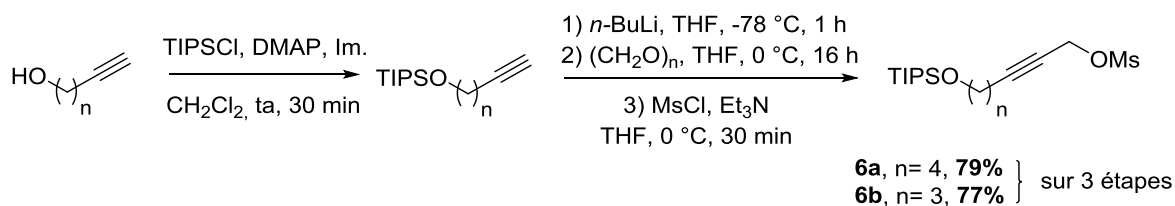


Schéma 42

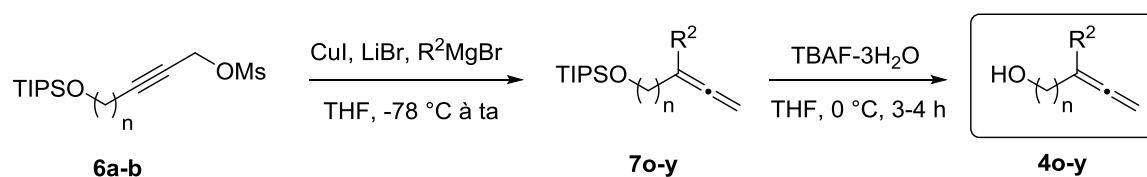
Les composés **6a** et **6b** ont ensuite été soumis aux conditions réactionnelles d'Aubert afin d'accéder aux allènes *gem*-disubstitués correspondants. Dans un premier temps, l'utilisation de bromure de méthylmagnésium a permis d'obtenir **7o** et **7p**, portant sur l'allène un groupement méthyle et une chaîne aliphatique de 4 ou 3 atomes, respectivement, avec d'excellents rendements pour les deux étapes (entrées 1 et 2, Tableau 4).

Nous avons ensuite voulu voir si, dans les mêmes conditions réactionnelles, nous pouvions introduire d'autres substituants que le méthyle en utilisant les réactifs de Grignard correspondants. Ainsi, des substituants aliphatiques tels qu'un isopropyle (entrées 3 et 4, Tableau 4), un allyle (entrée 5, Tableau 4) ou encore un *tert*-butyle (entrée 6, Tableau 4) ont pu être introduits avec succès, à partir des composés **6a** et **6b**. Un substituant vinyle a été introduit avec succès et a permis d'obtenir l'allénol *gem*-disubstitué correspondant, **4u**, en deux étapes (entrée 7, Tableau 4).

Des réactifs de Grignard aromatiques ont également été utilisés avec succès dans cette méthodologie, pour générer le cuprate intermédiaire et former les composés désirés. À partir de **6a** et **6b**, un substituant phényle a été introduit et a permis d'accéder à **7v** et **7w** (entrées 8 et 9, Tableau 4). Des substituants *para*-méthoxy- ou *para*-chlorophényle ont été introduits et ont permis d'obtenir **7x** et **7y**, à partir de **6a** (entrées 10 et 11, Tableau 4).

Cette méthodologie de synthèse est robuste, efficace et tolère un large panel de réactifs de Grignard. Les composés **7o-y** obtenus ont ensuite été déprotégés en présence de fluorure de tétrabutylammonium, de manière à générer les allénols *gem*-disubstitués **4o-y**, avec d'excellents rendements.

Tableau 4



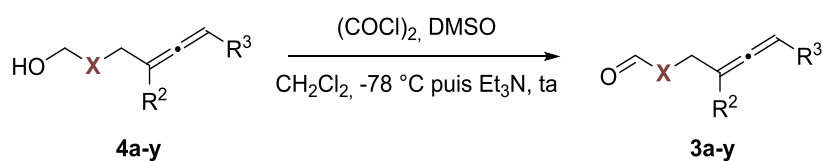
Entrée	n	R ²	7, rdt (%)	4, rdt (%)
1	4	Me	7o, 96	4o, 94
2	3	Me	7p, 88	4p, 93
3	4	<i>i</i> -Pr	7q, 86	4q, 90
4	3	<i>i</i> -Pr	7r, 87	4r, 96
5	4	Allyle	7s, 82	4s, 72
6	3	<i>t</i> -Bu	7t, 92	4t, 100
7	3	Vinyle	7u, 43	4u, 83
8	4	Ph	7v, 83	4v, 99
9	3	Ph	7w, 69	4w, 90
10	3	<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄	7x, 100	4x, 87
11	3	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	7y, 100	4y, 80

b. Oxydation en allénaldéhydes

Les allénols **4** ont ensuite été oxydés en aldéhydes correspondants, en utilisant les conditions d'oxydation de Swern (*Tableau 5*).⁶⁴ 25 allénaldéhydes **3** ont ainsi été obtenus avec de bons rendements pour la plupart d'entre eux. Dans certains cas, le composé formé est assez volatil ; il suffit alors d'être vigilant lors de l'élimination des solvants au rotavapor et dans le choix des solvants de purification sur gel de silice pour limiter la perte d'aldéhyde lors des étapes d'évaporation. Les allénaldéhydes ont été conservés à -20 °C afin d'éviter leur dégradation. Ils peuvent ainsi être conservés plusieurs mois.

⁶⁴ Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660.

Tableau 5



Entrée	X	R ²	R ³	3 , rdt (%)
1	CH ₂ CH ₂	H	H	3a , 90
2	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	H	3b , 89
3	CH ₂	H	H	3c , 83
4	CH ₂ O	H	H	3d , 61
5	CH ₂ N(Boc)	H	H	3e , 88
6	CH ₂ CH ₂	H	Ph	3f , 94
7	CH ₂	H	Ph	3g , 52
8	CH ₂ CH ₂	H	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	3h , 79
9	CH ₂ CH ₂	H	<i>o</i> -FC ₆ H ₄	3i , 76
10	CH ₂ CH ₂	H	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	3j , 75
11	CH ₂ CH ₂	H	<i>m</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	3k , 82
12	CH ₂ CH ₂	H	<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄	3l , 48
13	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	Ph	3m , 81
14	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	3n , 60
15	CH ₂ CH ₂	Me	H	3o , 61
16	CH ₂	Me	H	3p , 80
17	CH ₂ CH ₂	<i>i</i> -Pr	H	3q , 60
18	CH ₂	<i>i</i> -Pr	H	3r , 84
19	CH ₂ CH ₂	Allyle	H	3s , 68
20	CH ₂	<i>t</i> -Bu	H	3t , 78
21	CH ₂	Vinyle	H	3u , 83
22	CH ₂ CH ₂	Ph	H	3v , 63
23	CH ₂	Ph	H	3w , 67
24	CH ₂	<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄	H	3x , 65
25	CH ₂	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	H	3y , 86

II. Synthèse des tétrahydro-β-carbolines par réaction de Pictet-Spengler

La synthèse d'une grande bibliothèque d'allénaldéhydes a été effectuée, avec une large diversité structurale ; nous nous sommes alors attelés à la mise au point de la réaction de Pictet-Spengler énantiosélective et nous avons étudié les différents paramètres de celle-ci. Nous avons choisi les acides phosphoriques de type BINOL ou SPINOL comme organocatalyseurs, puisque nous avons vu, dans la présentation bibliographique sur cette réaction, qu'ils semblaient être les plus performants (Schéma 43).

L'emploi de ces organocatalyseurs implique toutefois d'avoir un groupement protecteur sur l'azote de la tryptamine. Nous avons choisi d'introduire un groupement protecteur de type « allyle », sur l'amine primaire de la tryptamine, initialement en raison de sa facilité de déprotection. Toutefois, ce groupement protecteur jouera un rôle primordial dans ce travail de thèse, qui sera exposé dans les chapitres suivants.

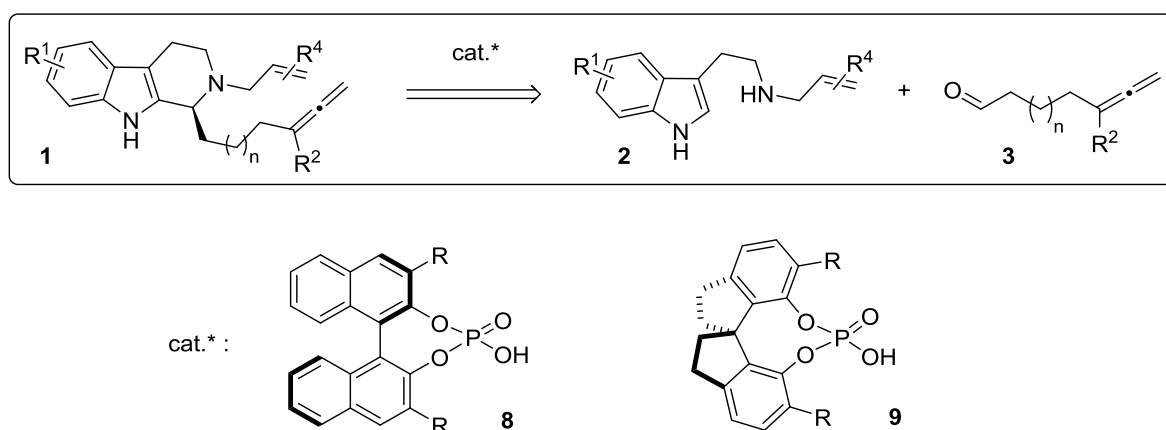


Schéma 43

1. Synthèses des catalyseurs pour la réaction de Pictet-Spengler énantiosélective

a. Synthèse d'un acide phosphorique dérivé du BINOL

Dans un premier temps, nous avons entrepris la synthèse de l'organocatalyseur **8a** de type BINOL.⁶⁵ Le (*R*)-BINOL commercial a été protégé par des groupements MOM (Schéma 44).⁶⁶ La réaction d'*ortho*-métallation dirigée a été effectuée selon la procédure de Snieckus,⁶⁷ et nous a permis d'obtenir le composé **10** par silylation avec du Ph_3SiCl . Les deux fonctions hydroxyles ont ensuite été déprotégées en conditions acides fortes, conduisant au diol **11**. Enfin, l'acide phosphorique correspondant a été obtenu par cyclisation en présence de trichlorure de phosphore, suivie d'une étape d'hydrolyse.

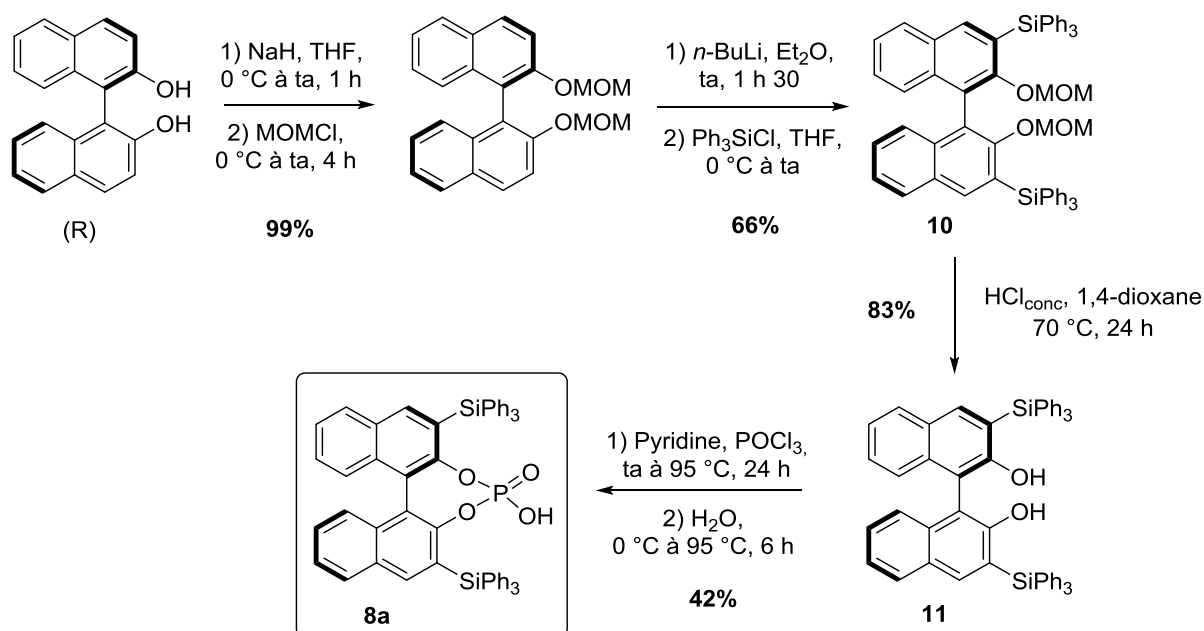


Schéma 44

b. Synthèses de deux acides phosphoriques dérivés du SPINOL 9a et 9b

Deux acides phosphoriques dérivés du SPINOL ont également été synthétisés, en suivant les protocoles décrits par Birman⁶⁸, Ye⁶⁹ et Hu.⁷⁰ Une réaction de double aldolisation/crotonisation a été

⁶⁵ Storer, R. I.; Carrera, D. E.; Ni, Y.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 84-86.

⁶⁶ Wu, T. R.; Shen, L.; Chong, J. M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2701-2704.

⁶⁷ Cox, P. J.; Wang, W.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2253-2256.

⁶⁸ Birman, V. B.; Rheingold, A. L.; Lam K.-C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 125-131.

effectuée à partir du 3-méthoxybenzaldéhyde par réaction avec l'acétone, en présence de soude et d'éthanol dans l'eau, pour former le composé **12** (Schéma 45). Celui-ci a été réduit par le nickel de Raney sous atmosphère de H₂ pour donner le substrat **13**. Ce dernier a été ensuite bromé sélectivement, en présence de Br₂ et de pyridine, ce qui a conduit à la cétone dibromée **14**. L'étape clé de cyclisation a été alors effectuée dans l'acide polyphosphorique, pour obtenir le produit cyclique **15**, possédant un squelette spiranique. Une étape de débromation par échange halogène/métal, suivie d'une déméthylation par BBr₃ a permis d'obtenir le 1,10-spirobiindane-7,7'-diol racémique **16**. Ce composé a été résolu par recristallisation en présence de chlorure de (8*S*, 9*R*)-(-)-*N*-benzylcinchonidinium. Seul un énantiomère cristallise avec ce sel chiral en formant un complexe par liaisons hydrogènes. Nous avons ainsi obtenu le diol **16-(S)** (obtenu par décomplexation du complexe cristallin), et le diol **16-(R)** a été récupéré dans les eaux mères. Après deux recristallisations, l'énantiomère (*S*) a été obtenu avec un excès énantiomérique supérieur à 99%.

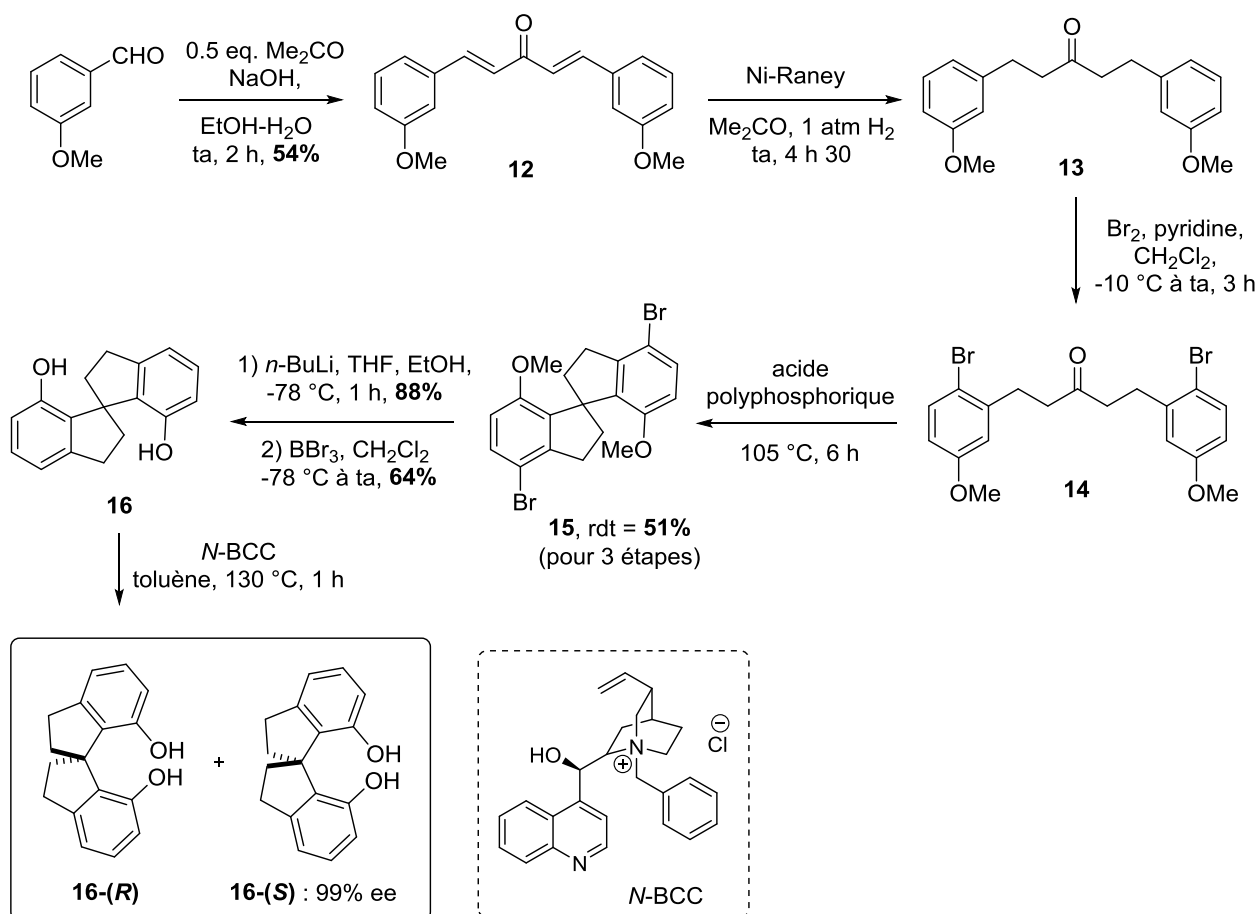


Schéma 45

⁶⁹ Zhang, J.-H.; Liao, J.; Cui, X.; Yu, K. B.; Zhu, J.; Deng, J.-G.; Zhu, S.-F.; Wang, L.-X.; Zhou Q.-L.; Chung, L. W.; Ye, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 1363-1366.

⁷⁰ Xing, C.-H.; Liao, Y.-X.; Ng, J.; Hu, Q.-S. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4125-4131.

Les fonctions hydroxyles de l'énantiomère (*S*) ont ensuite été protégées par des groupements MOM, puis une réaction d'*ortho*-lithiation dirigée, suivie d'une étape d'halogénéation a conduit au composé diodé **17** (Schéma 46). L'utilisation d'acide chlorhydrique concentré a finalement permis d'obtenir le diol **18** diiodé, par déprotection des groupements MOM.

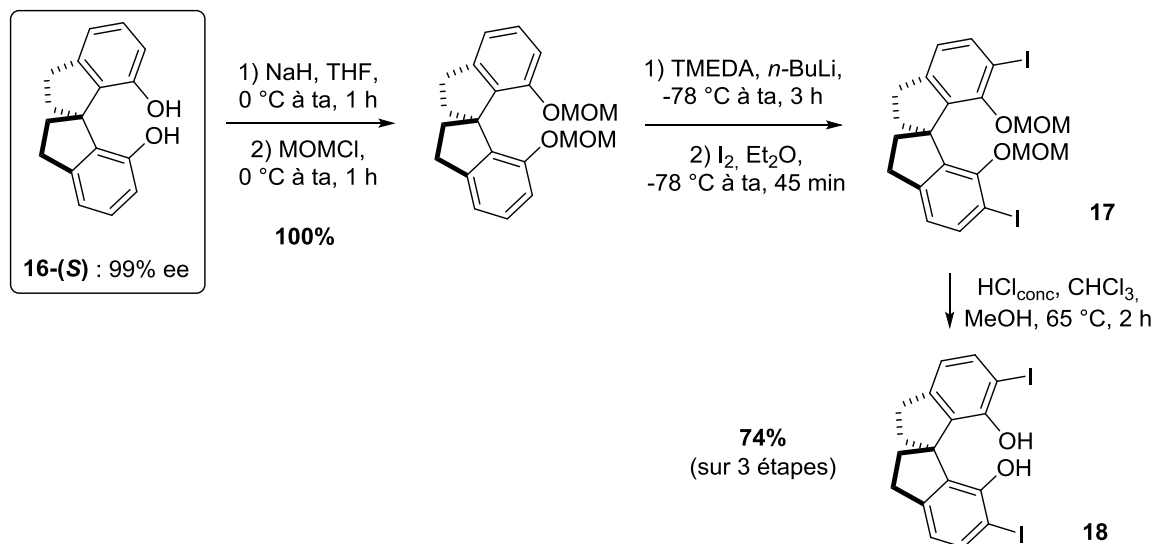


Schéma 46

La réaction de Suzuki a ensuite été utilisée pour introduire un substituant « 1-naphtyle » en positions 6 et 6' du diol, ainsi qu'un substituant 3,5-bis(trifluorométhyl)phényle. Ces réactions ont nécessité un important travail d'optimisation.

La réaction de **18** avec l'acide 1-naphtyl boronique, en présence de Pd(PPh₃)₄ et d'une base inorganique, a permis d'obtenir le composé **19a** avec un rendement de 77% (conditions A). Le diol **19a** a ensuite été mis en réaction avec le trichlorure de phosphoryle en présence de pyridine.^{69, 70} L'acide phosphorique chiral **9a** a été obtenu, après hydrolyse, avec un rendement de 44% (Schéma 47). L'acide phosphorique **9b**, substitué par un 3,5-bis(trifluorométhyl)phényle en positions 6 et 6' a été obtenu par réaction de Suzuki entre le composé diiodé **18** et l'acide boronique correspondant avec 77% de rendement dans les conditions de Wang (conditions B).⁶⁹ Le diol **19b** a été engagé dans la réaction de cyclisation, dans les mêmes conditions que pour **9a**, et l'acide phosphorique **9b** a été obtenu avec un rendement de 79%.

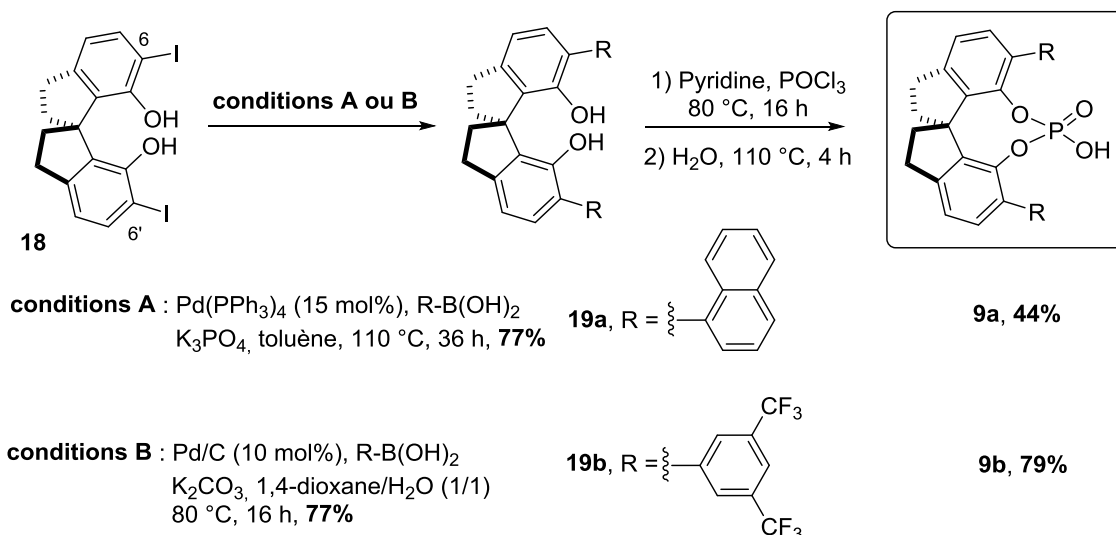


Schéma 47

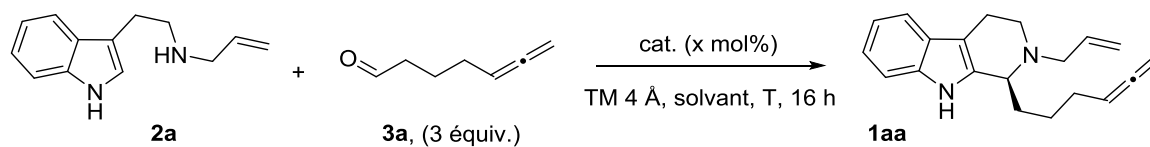
2. Évaluation des catalyseurs chiraux dans la réaction de Pictet-Spengler énantiosélective

Ayant en main différents acides phosphoriques chiraux dérivés du BINOL ou du SPINOL, nous nous sommes tournés vers l'optimisation de la réaction de Pictet-Spengler énantiosélective organocatalysée, entre la *N*-allyl tryptamine **2a** et le 5,6-heptadiénal **3a**, dans les conditions décrites par Hiemstra⁴² et Wang.⁴³ Il est à noter que quelques milligrammes de **8b** et **8c** ont été généreusement donnés par le Dr. Thanh-Binh Nguyen (ICSN) et ont permis de compléter cette étude.

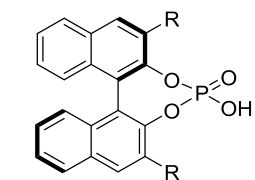
L'utilisation de 5 mol% de chacun des acides phosphoriques disponibles a permis d'obtenir la tétrahydro-β-carboline **1aa** correspondante avec de très bons rendements. Nous avons ainsi validé la compatibilité de la *N*-allyl tryptamine **2a** et d'un allénaldéhyde **3a** avec le système catalytique de la réaction de Pictet-Spengler énantiosélective (*entrées 1 à 5, Tableau 6*). Dans la série des acides phosphoriques chiraux dérivés du BINOL, **8a** a fourni le meilleur excès énantiomérique de 84% (*entrée 3, Tableau 6*). Le catalyseur **9a** a donné un excès énantiomérique modeste de 73% (*entrée 4, Tableau 6*). Cependant, l'acide phosphorique **9b** dérivé du SPINOL a permis d'obtenir **1aa** avec 91% d'excès énantiomérique et un rendement de 94% (*entrée 5, Tableau 6*).

Par la suite, nous avons optimisé la réaction en utilisant **9b**. La diminution de la charge catalytique à 2 mol% n'a pas modifié l'excès énantiomérique de 91% (*entrée 6, Tableau 6*). En travaillant à 30 °C, l'excès énantiomérique a atteint 94%, tout en conservant un excellent rendement de 88% (*entrée 7, Tableau 6*). L'utilisation de THF ou CH₂Cl₂ a fourni **1aa** avec 85 et 75% d'excès énantiomérique, respectivement (*entrées 8 et 9, Tableau 6*). Des résultats similaires à ceux observés dans le toluène ont été obtenus dans le benzène. En raison de sa forte toxicité nous avons toutefois privilégié le toluène pour la suite de cette étude (*entrée 10, Tableau 6*). Dès lors, le catalyseur **9b** a été utilisé pour la suite de l'étude.

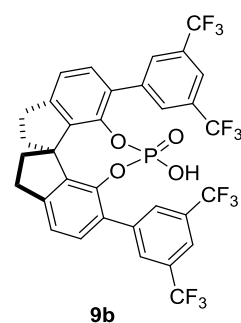
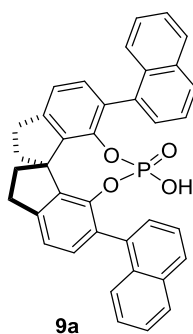
Tableau 6



Entrée	Cat. (x mol%)	solvant	T(°C)	ee (%)	Rdt (%)
1	8b (5)	toluène	70	74	97
2	8c (5)	toluène	70	70	86
3	8a (5)	toluène	70	84	Quant.
4	9a (5)	toluène	70	73	69
5	9b (5)	toluène	70	91	94
6	9b (2)	toluène	70	91	86
7	9b (2)	toluène	30	94	88
8	9b (2)	THF	30	83	41
9	9b (2)	CH ₂ Cl ₂	30	75	73
10	9b (2)	C ₆ H ₆	30	94	87



8b : R = 3,5-(CF₃)₂C₆H₃
8c : R = 2,4,6-(*i*-Pr)₃C₆H₂
8a : R = SiPh₃



3. Étude de l'étendue et des limites de la réaction

Après avoir vérifié la compatibilité du groupement protecteur « allyle » de la tryptamine **2a** et de la fonction allène portée par les aldéhydes **3** avec les conditions réactionnelles, nous avons étudié l'étendue et les limites de cette réaction.

Afin d'apporter un maximum de diversité structurale, nous avons utilisés des substrats divers et fonctionnalisés. Différents paramètres ont été ainsi étudiés :

- La substitution des positions 5 et 6 indoliques
- La longueur de la chaîne aliphatique de l'allénaldéhyde
- La présence d'hétéroatomes dans la chaîne aliphatique de l'allénaldéhyde
- L'introduction d'une fonction allène *gem*-disubstituée
- L'utilisation de tryptamines protégées par différentes fonctions allyliques

Nous avons utilisé les conditions réactionnelles optimisées précédemment : 1 équivalent de tryptamine **2**, 3 équivalents d'allénaldéhyde **3**, 2 mol% du catalyseur **9b**, du tamis moléculaire 4 Å, dans le toluène à 30 °C.

Nous avons commencé par étudier l'influence des substituants présents sur la position 5 de l'indole. Nous avons constaté que nous obtenions toujours d'excellents excès énantiomériques pour les composés **1aa-ac**, mais que la présence d'un atome de fluor, **1ac**, avait pour incidence de diminuer le rendement à 63% (*Schéma 48*).

Aucune détérioration du rendement ou de l'excès énantiomérique n'a été constatée lorsque nous avons augmenté la longueur de la chaîne portée par l'aldéhyde ; ainsi, **1b** a été obtenu avec un rendement de 87% et un excès énantiomérique de 93%.

D'excellents excès énantiomériques (93-94%) ont été observés pour chacun des exemples comportant une chaîne aliphatique plus courte. Nous avons ainsi fait varier les substituants sur le noyau indolique et obtenu les tétrahydro- β -carbolines **1ca-1cd** correspondantes. À nouveau, nous avons constaté que la substitution de la position 5 indolique par un atome de fluor conduit à une légère diminution du rendement. Il est à noter que dans le cas de **1cd** la réaction réalisée en présence de 5 mol% de diphénylphosphate.

L'introduction d'un atome d'oxygène ou d'azote dans la chaîne aliphatique a permis d'obtenir **1d** et **1e** avec, respectivement, 97 et 54% d'excès énantiomérique. Le faible excès énantiomérique observé dans le cas de **1e**, peut être expliqué par le fait que le groupement protecteur Boc porté par l'atome d'azote est encombrant stériquement et qu'il peut ainsi perturber l'état de transition lors de l'étape énantiodéterminante.

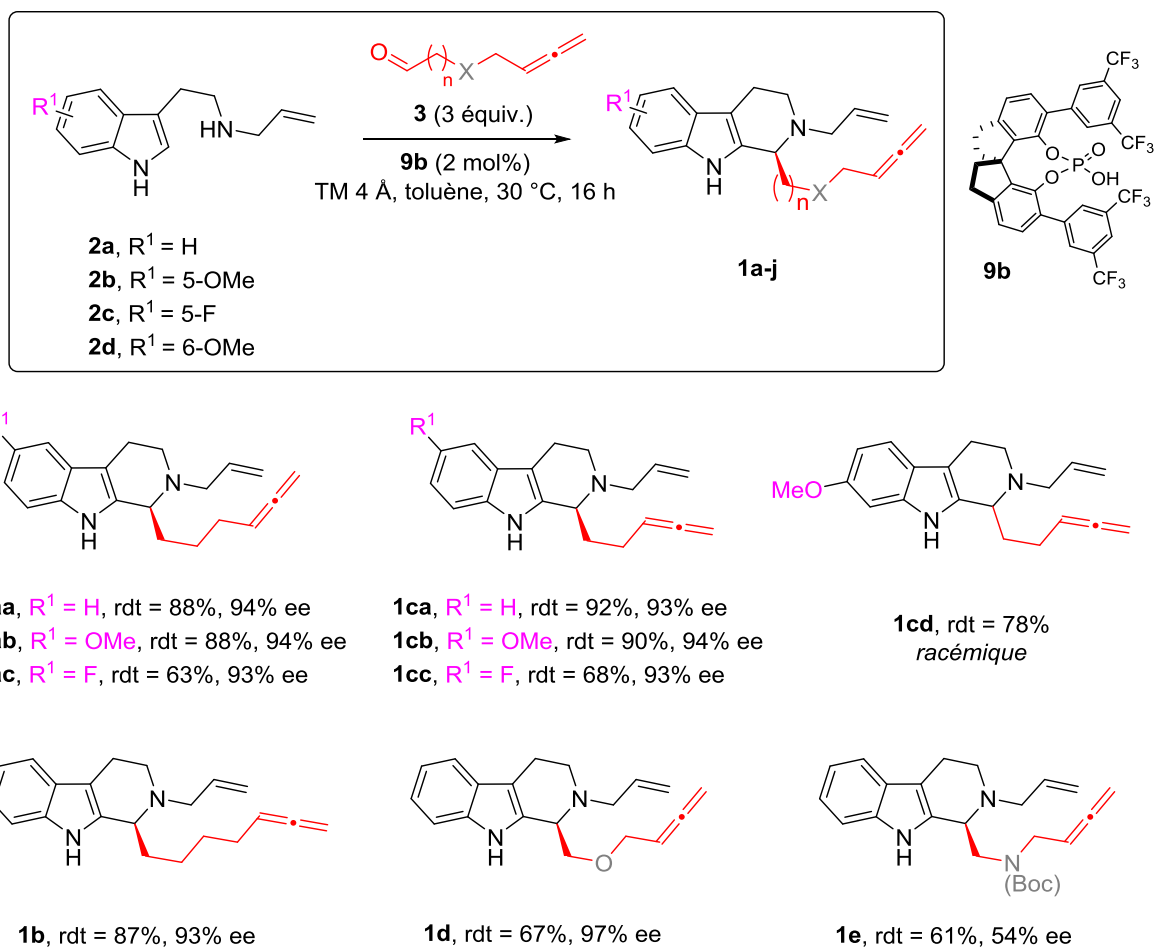


Schéma 48

Les tétrahydro-β-carbolines **1f-o** possédant une fonction allène *gem*-disubstituée par un substituant aliphatique R^2 , tels qu'un méthyle, un isopropyle ou un allyle, ou un substituant R^2 de type phényle ont été obtenues avec des rendements compris entre 74 et 91% et des excès énantiomériques de 94 à 95%.

Cinq allénaldéhydes avec une chaîne aliphatique plus courte, portant une fonction allène *gem*-disubstituée, ont conduit à l'obtention des tétrahydro-β-carbolines correspondantes **1f-o**, avec d'excellents rendements et excès énantiomériques (Schéma 49). Nous avons, cependant, constaté que l'utilisation d'un substituant aryle riche en électrons ne permettait pas l'obtention de la tétrahydro-β-carboline **1n**. L'allénaldéhyde *gem*-disubstitué par un groupement *para*-chlorophényle a conduit à **1o** avec 54% de rendement et un excès énantiomérique de 87%.

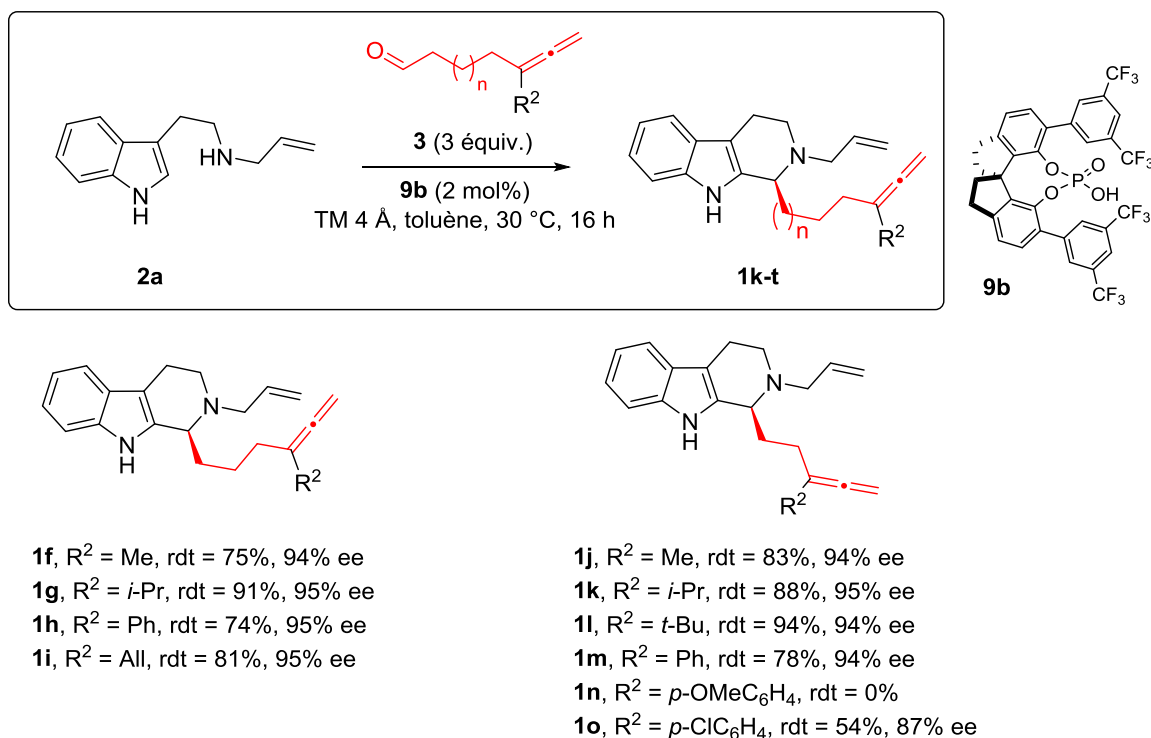


Schéma 49

Nous avons poursuivi l'étude par l'analyse de la compatibilité des conditions réactionnelles avec différents types de groupements protecteurs portés par l'atome d'azote.

1p a été obtenu par réaction entre l'allénaldéhyde **3c** et la tryptamine **2e**, substituée par un groupement cinnamyle, avec 98% de rendement et 94% d'excès énantiomérique (Schéma 50). La réaction entre **3c** et la *N*-méthallyl tryptamine **2f**, catalysée par l'acide **9b**, a permis d'obtenir la tétrahydro-β-carboline **2g** avec un rendement de 73% et un excellent excès énantiomérique de 93%. En utilisant un organocatalyseur achiral, c'est-à-dire en utilisant 5 mol% de diphénylphosphate, et les tryptamines **2g**, substituée par un groupement 2-naphtyle, et **2h**, substituée par un groupe (*E*)-4-hydroxybut-2-én-1-yle, les composés **1r** et **1s** racémiques ont été obtenus. À partir de l'allénaldéhyde *gem*-disubstitué **3p**, l'utilisation des tryptamines **2e** et **2i** a permis d'obtenir les tétrahydro-β-carbolines correspondantes **1t** et **1u** avec, respectivement, 96 et 67% de rendement et 93% d'excès énantiomérique.

Nous avons alors observé que les conditions réactionnelles que nous avons développées pour cette méthodologie sont compatibles avec différents groupements protecteurs, en présence de l'organocatalyseur chiral **9b**, tels que le *N*-cinnamyle, le *N*-méthallyle ou encore le *N*-diméthylallyle. Les composés **1r** et **1s** racémiques ont été préparés en utilisant le diphénylphosphate comme catalyseur.

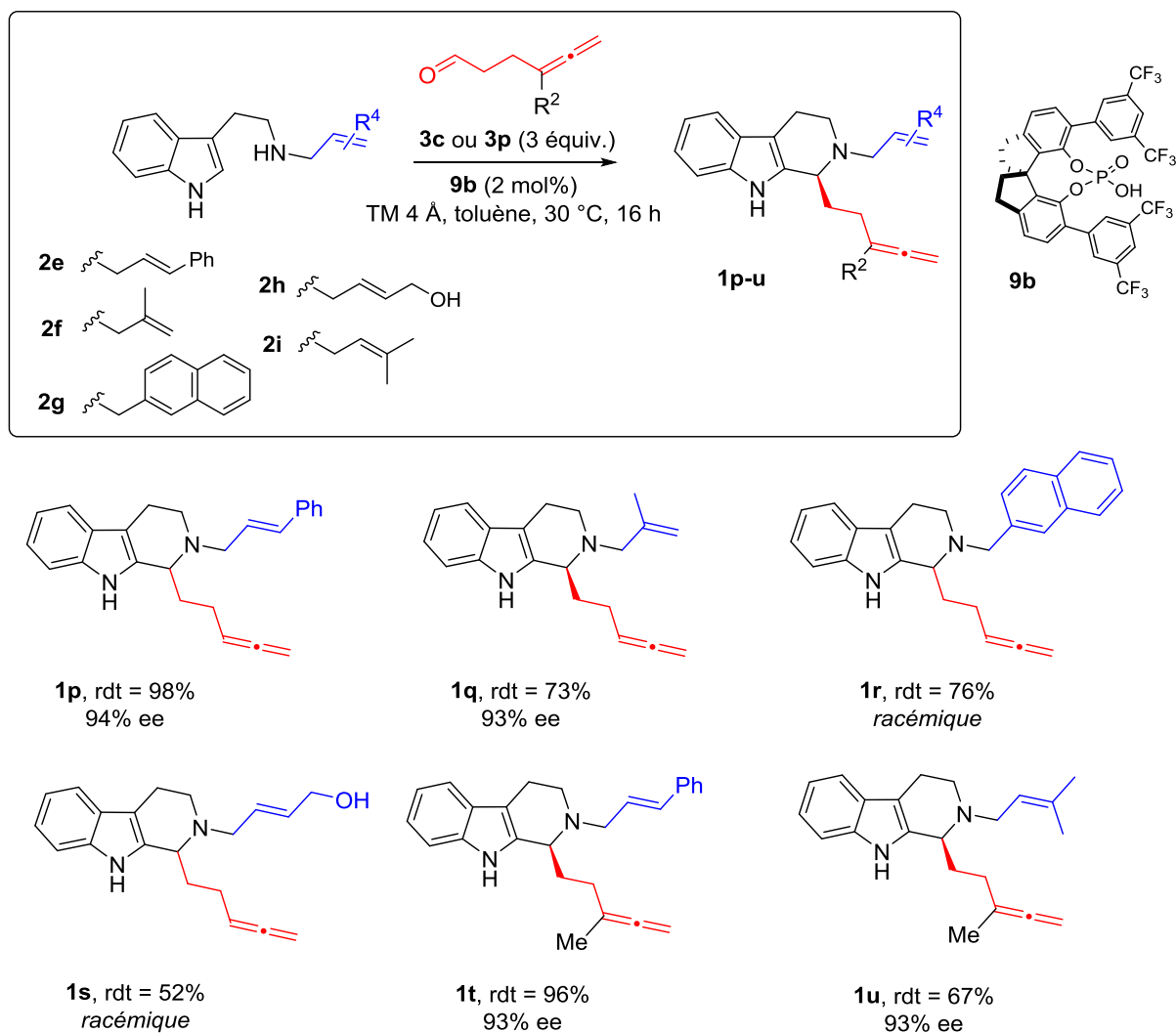


Schéma 50

Au cours cette étude, l'utilisation de l'allénaldéhyde 1,3-disubstitué **3g** a conduit à un résultat inattendu. En effet, dans les conditions réactionnelles mises au point pour effectuer les réactions en présence d'un catalyseur achiral (5 mol% de diphénylphosphate, dans le toluène à 70 °C) nous avons observé la formation d'un composé inattendu en mélange avec les 2 diastéréomères attendus **1va** et **1vb**. Les analyses RMN nous ont permis de déterminer la structure de ce composé tricyclique, possédant un motif 1-aminotétraline.

Ce résultat a donné lieu au développement d'une méthodologie qui sera discutée en fin de manuscrit (chapitre 4), afin de ne pas rompre le fil de ce manuscrit.

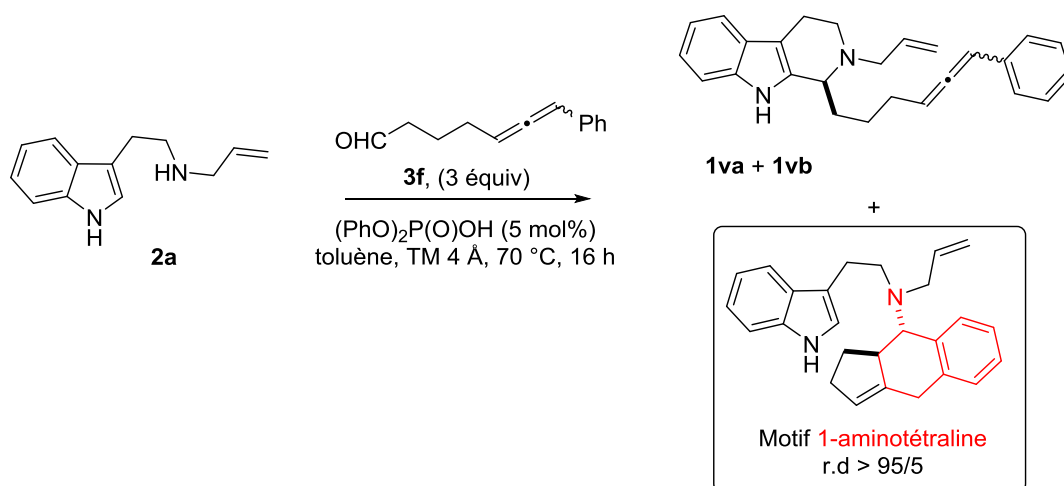
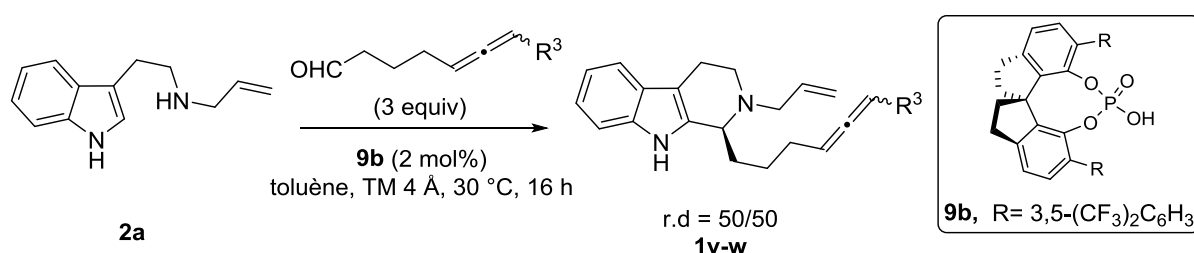


Schéma 51

Nous avons constaté que la diminution de la température à 30 °C permet de s'affranchir de la formation du composé tricyclique. Les allénaldéhydes 1,3-disubstitués ont par conséquent pu être engagés dans la réaction de Pictet-Spengler énantiosélective.

La réaction de la tryptamine **2a** avec les allénaldéhydes racémiques **3f** et **3h**, en présence de l'acide de Brønsted chiral **9b** a conduit aux composés **1v** et **1w**, obtenus sous la forme de deux diastéréomères en raison de la présence de deux éléments de chiralité : le centre stéréogène créé par la réaction de Pictet-Spengler et la fonction allène. **1v** et **1w** ont été obtenus chacun avec un rapport diastéréomérique de 1/1 et des excès énantiomériques de 93% (*entrées 1 et 2, Tableau 7*).⁷¹ La chiralité intrinsèque de la fonction allène n'a eu, par conséquent, aucune incidence ni sur la diastéréosélectivité (r.d = 50/50) ni sur l'induction asymétrique (pas d'effet match/mismatch) lors de la réaction de Pictet-Spengler.

Tableau 7



Entrée	Aldéhyde	R ³	1, rdt (%)	ee (%)
1	3f	Ph	1v , 83	93
2	3h	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	1w , 77	93

⁷¹ Les excès énantiomériques n'ont pas été mesurés sur les tétrahydro-β-carbolines **1v** et **1w**, mais sur les composés issus de transformations ultérieures qui seront discutées plus tard dans le manuscrit.

4. Détermination de la configuration absolue du centre stéréogène créé

Afin de déterminer la stéréochimie absolue du centre stéréogène créé lors de la réaction de Pictet-Spengler énantiosélective, nous avons réalisé la synthèse de **1xb** de façon énantioenrichie, par réaction entre la tryptamine **2a** et l'aldéhyde **3x** en présence de l'acide phosphorique **9b**. **1xa** a été obtenu avec un rendement de 68% et un excès énantiomérique de 80% (Schéma 52). Nous avons ensuite déprotégé l'amine secondaire en présence de Pd(0) et d'un piègeur d'allyle, l'acide diméthylbarbiturique (DMBA), de manière à générer l'amine libre correspondante, qui est décrite dans la littérature.⁷² Nous avons comparé le pouvoir rotatoire du composé **1xb** synthétisé ($\alpha_D = -45$ (C 1.00, CHCl₃)) avec la valeur décrite dans la littérature ($\alpha_D = -79$ (C 1.00, CHCl₃)) pour le composé (*S*)-**1xb**. Ceci a permis de confirmer la stéréochimie *S* du centre créé lors d'une réaction de Pictet-Spengler avec l'organocatalyseur **9b**.

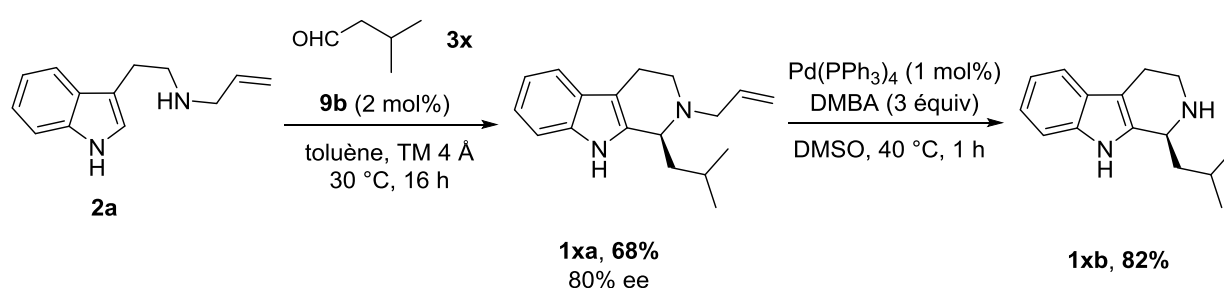


Schéma 52

⁷² Hajipour, A. R.; Hantehzadeh, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8475-8478.

III. Conclusion

Au cours de cette étude, nous avons mis au point la réaction de Pictet-Spengler énantiosélective catalysée par un acide phosphorique dérivé du SPINOL entre des allénaldéhydes et des tryptamines *N*-allylées. Par ce biais, nous avons eu accès à 28 tétrahydro-β-carbolines d'une grande diversité structurale, présentant diverses fonctions allènes sur leur chaîne aliphatique (Schéma 53).

Des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs ont été introduits sur les positions 5 et 6 du noyau indolique ainsi que des hétéroatomes dans la chaîne aliphatique portée par la tétrahydro-β-carboline. Enfin, des composés possédant différentes longueurs de chaîne ont été obtenus. Différents groupements allyliques sur l'atome d'azote de la tryptamine ont été introduits et ont permis d'obtenir les tétrahydro-β-carbolines correspondantes.

Mis à part cinq exemples (dont trois ont été réalisés en présence de diphenylphosphate), tous les composés ont été obtenus avec des excès énantiomériques supérieurs à 93%.

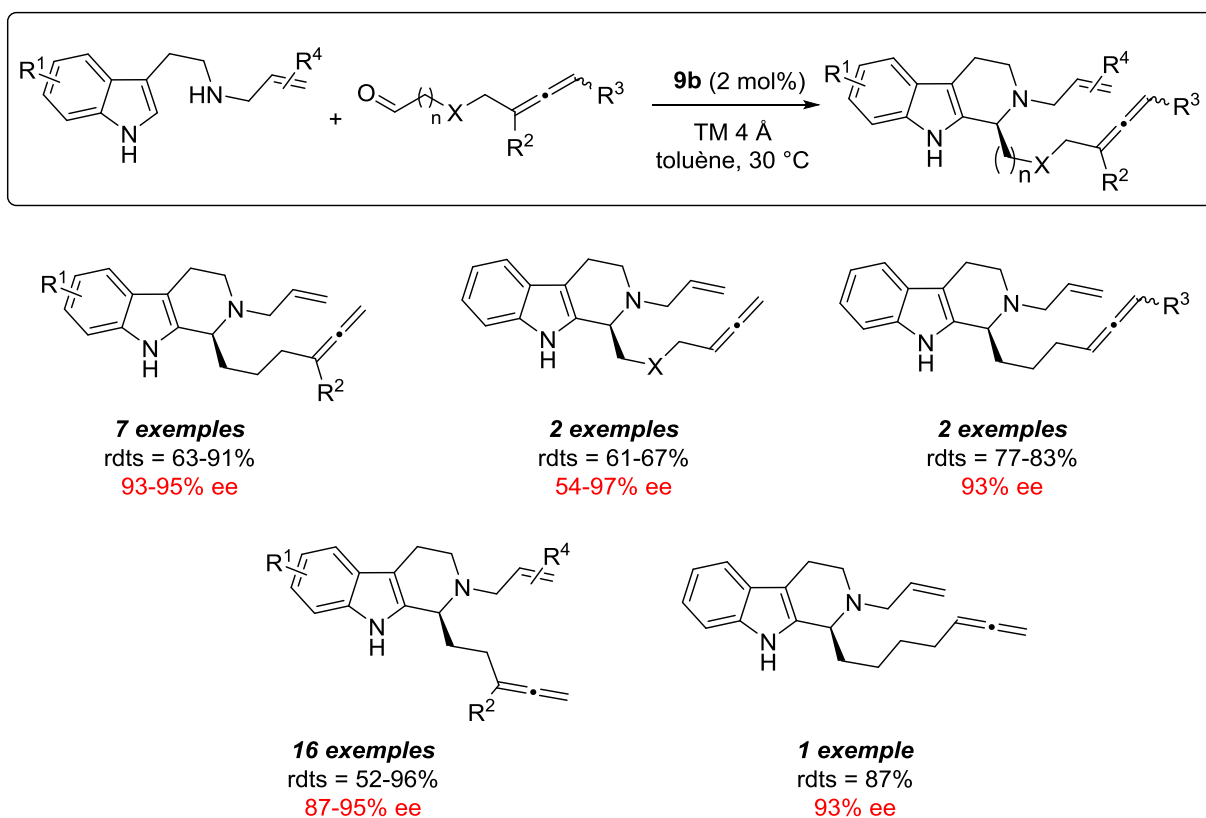


Schéma 53

Chap. 2 : Synthèse de composés indoliques polycycliques par cyclisations palladocatalysées de tétrahydro- β -carbolines portant une fonction allène

I. Stratégie synthétique

La réaction de Pictet-Spengler énantiosélective catalysée par un acide phosphorique chiral dérivé du SPINOL ayant été mise au point dans le chapitre 1, nous avons porté notre attention sur l'utilisation des tétrahydro- β -carbolines obtenues dans des réactions de cyclisation métallocatalysées pour accéder à des composés tétracycliques.

Dans un premier temps, nous avons choisi d'étudier des réactions catalysées par le Pd(0), avec pour objectif de réaliser en une seule étape les réactions de déprotection et de cyclisation (Schéma 54).

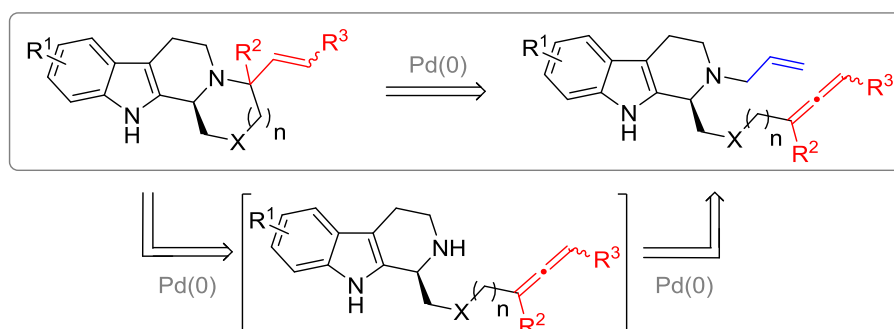


Schéma 54

Cet objectif, de réaliser ces deux étapes en un seul pot, implique de bien maîtriser la réactivité du Pd(0) pour chaque étape du procédé. C'est pourquoi nous avons réalisé une étude bibliographique portant sur la réactivité des fonctions allènes vis-à-vis de l'addition de nucléophiles catalysées par le Pd(0).

1. Additions nucléophiles catalysées par le Pd(0) sur les allènes

Depuis le début des années 90, les réactions d'addition d'un nucléophile sur une fonction allène font l'objet de nombreuses publications.⁷³ En effet, la création de liaisons C-C, C-N ou encore C-O permet d'accéder à des composés possédant une complexité structurale toujours plus

⁷³ (a) Bates, R. W.; Satcharoen, V. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, 31, 12-21. (b) Ma, S. M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2829-2871. (c) Krause, N.; Winter, C. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1994-2009.

importante. Ces réactions sont généralement catalysées par des métaux de transition afin de contrôler la régio-, chimio-, diastéréo- ou énantiosélectivité, *via* l'utilisation de ligands et l'optimisation des conditions réactionnelles.

a. Quelques généralités

Tout d'abord, il est à noter que le Pd(0) est inerte vis-à-vis d'une fonction allène (Schéma 55, éq. 1). En effet, seule l'utilisation de Pd(II) ou la génération d'une espèce Pd(II) à partir d'un complexe de Pd(0), par réaction avec un réactif, peuvent réagir avec une fonction allène et engendrer des transformations chimiques sur le substrat utilisé (Schéma 55, éq. 2).

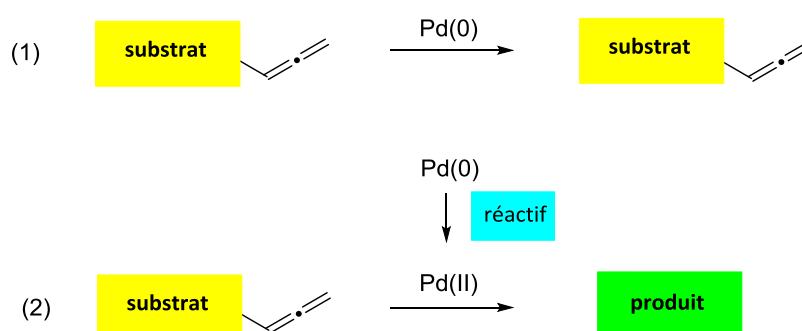


Schéma 55

Dans le cas de la génération *in situ* de Pd(II), deux types de réactions peuvent avoir lieu après formation de l'espèce active de Pd(II), dépendantes de l'utilisation d'un dérivé halogéné ou d'une source d'acide :

- Dans le premier cas, que nous ne développerons pas puisqu'il diffère de notre stratégie synthétique, le Pd(0) subit l'addition oxydante d'un halogénure d'alkyle ou d'aryle qui permet d'obtenir un Pd(II) qui va pouvoir s'additionner ensuite sur la fonction allène pour générer un π -allyle Pd(II) qui va être piégé par un nucléophile (Schéma 56, éq. 1).
- Dans l'autre cas, l'espèce active de Pd(II) est générée par réaction avec un acide, permettant la formation de l'espèce π -allyle palladium par insertion d'un hydruure sur le carbone central de la fonction allène. Un piégeage final par un nucléophile conduit alors à l'obtention du composé souhaité (Schéma 56, éq. 2).

Dans les deux cas, le π -allyle palladium pourra être piégé de deux manières différentes, conduisant soit à un produit linéaire, soit à un produit branché.

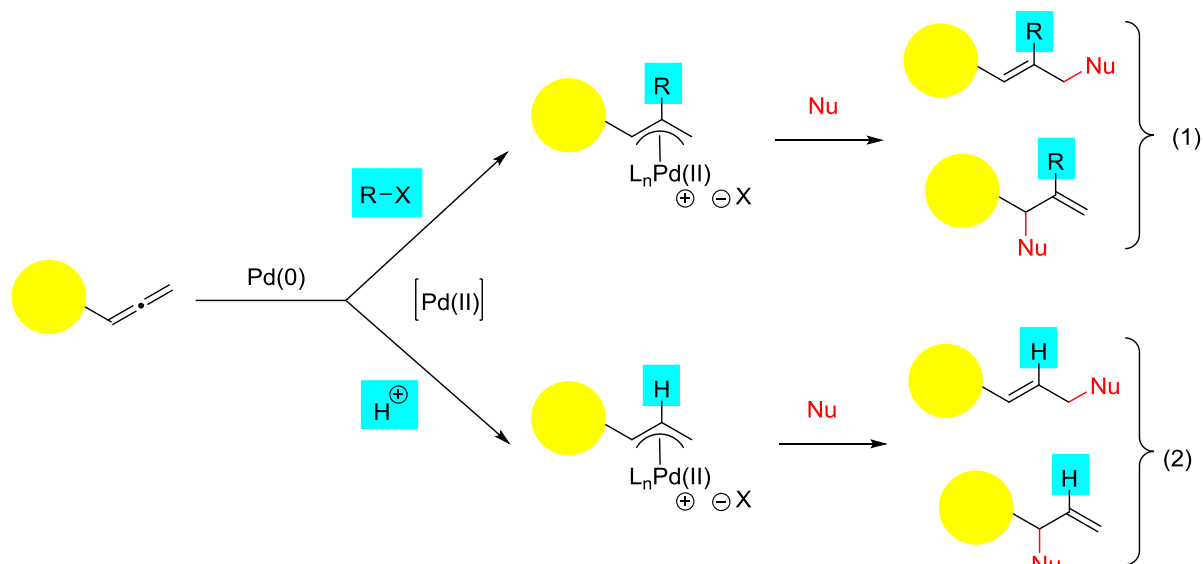


Schéma 56

b. Exemples d'additions palladocatalysées de nucléophiles carbonés sur une fonction allène

En 1994, Yamamoto a rapporté une méthodologie d'additions palladocatalysées régiosélectives de dérivés de malononitriles sur des substrats portant une fonction allène mono- ou di-substituée.⁷⁴ Ces additions sont régiosélectives puisque le composé d'addition γ est uniquement observé. Yamamoto a proposé un mécanisme réactionnel impliquant une étape de carbopalladation, permettant de générer l'espèce intermédiaire *ii* (Schéma 57). Cette étape de carbopalladation est précédée par l'addition oxydante du nucléophile activé (présence de groupements électroattracteurs) sur le $\text{Pd}(0)$ pour générer l'espèce active de Pd(II) *i*. Le composé final est ensuite obtenu et le $\text{Pd}(0)$ est régénéré par élimination réductrice.

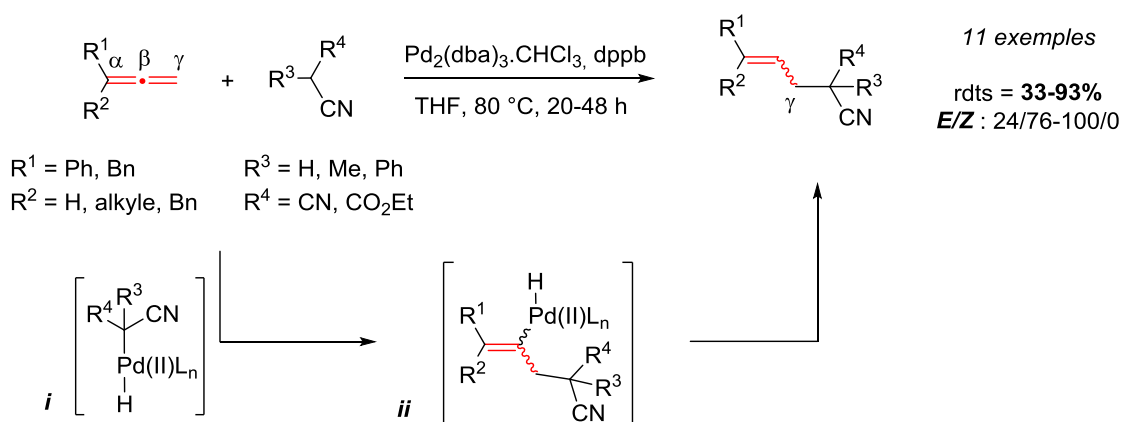


Schéma 57

⁷⁴ Yamamoto, Y.; Al-Masum, M.; Asao, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6019-6020.

Une autre étude de Yamamoto a mis en évidence un changement drastique de la régiosélectivité lorsqu'il a utilisé des aryllallènes pauvres en électrons.⁷⁵ En effet, des mélanges de composés issus des additions en positions β ou γ ont été obtenus en présence de méthylmalononitrile (Schéma 58, éq. 1). Cependant, il a montré que l'utilisation d'un nucléophile encombré stériquement a permis de nouveau l'accès aux composés résultant de l'addition γ , de manière totalement régiosélective (Schéma 58, éq. 2). Ainsi, il a prouvé que la régiosélectivité de la réaction d'hydroalkylation des allènes est contrôlée par des effets stériques du nucléophile employé.

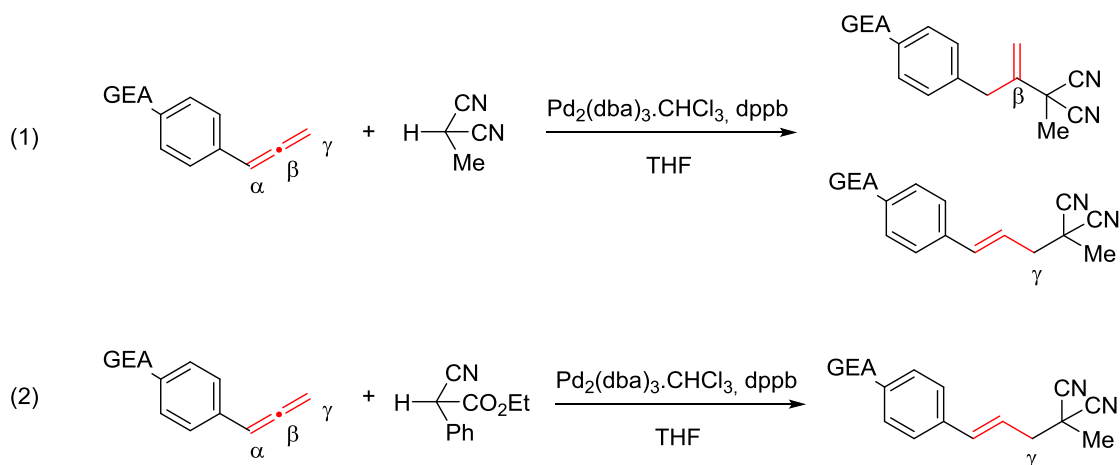


Schéma 58

Trost, dans un article intitulé « Quand un proton n'est-il pas un proton ? »,⁷⁶ a discuté de l'utilisation et de la formation d'hydrures de métaux de transition par réaction entre des métaux de faible degré d'oxydation et des donneurs de proton (acides faibles), axant plus particulièrement ses discussions sur le palladium. La formation d'un hydrure de palladium, modifiant le degré d'oxydation de ce dernier, donne accès à des complexes organométalliques activés qui peuvent ensuite réaliser des réactions d'additions de nucléophiles sur des fonctions insaturées.

De nombreux acides faibles sont connus pour être de bons donneurs de proton tels que :

- Les acides carboxyliques
- Les dérivés de l'acide de Meldrum ou les composés méthyléniques activés

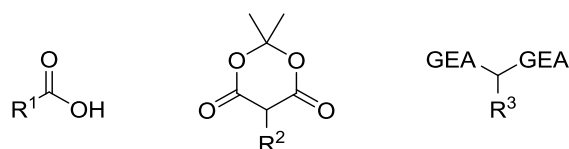


Figure 16

⁷⁵ Asaon N.; Fujiwara, N.; Al-Masum, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2811-2814.

⁷⁶ Trost, B. M. *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 2405-2412.

À la question initialement posée, Trost a apporté la réponse suivante : « un proton n'est pas un proton lorsqu'il est lié à un métal de transition », ce qui signifie que le comportement d'un proton est différent lorsqu'il est en contact avec un métal de transition. Trost a utilisé ce concept et cette réactivité dans de nombreuses réactions. En particulier, il a décrit une méthodologie d'addition hautement régiosélective de dérivés d'acides de Meldrum sur des fonctions allènes monosubstituées par une chaîne alkyle.⁷⁷ Des réactions inter- et intramoléculaires ont été développées (le *Schéma 59* ne montrant que les additions intermoléculaires), mettant en évidence une forte régiosélectivité pour l'addition sur la position γ de la fonction allène.

De plus, selon la substitution de l'acide de Meldrum, une mono- ou une dialkylation est observée. Mécanistiquement, la réaction du Pd(0) avec les protons acides de l'acide de Meldrum génère un hydruure de Pd(II) qui va réagir avec la fonction allène par hydropalladation, conduisant à l'intermédiaire *i* qui subit enfin l'addition nucléophile intermoléculaire du dérivé d'acide de Meldrum pour conduire au composé final (*Schéma 59*).

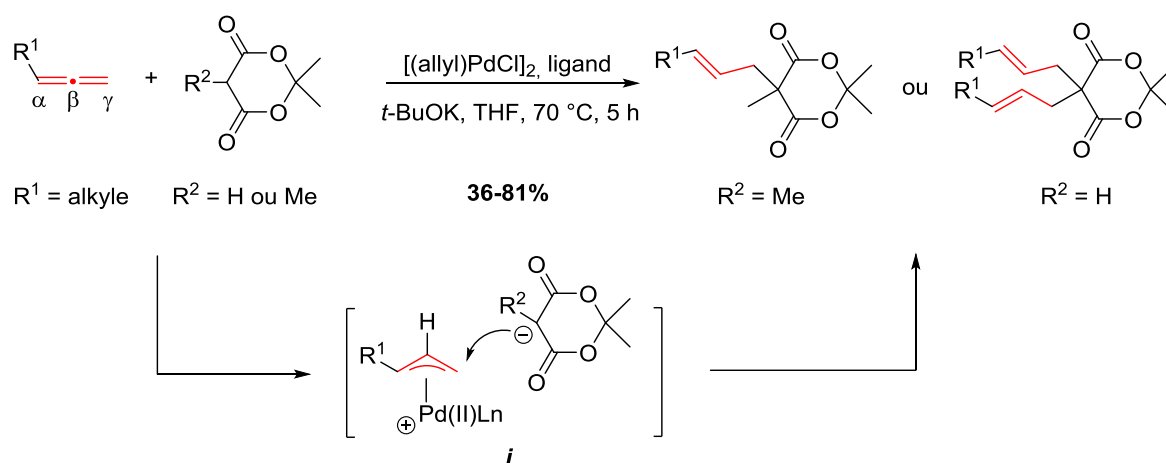


Schéma 59

Trost a également décrit une version asymétrique de l'addition de nucléophiles tels que les acides de Meldrum sur une fonction allène catalysée par du palladium.^{78, 79} L'optimisation de cette réaction a demandé l'étude de nombreux paramètres tels que la source de palladium, le *design* de ligands chiraux, la nature du solvant, la présence et la nature d'additifs ou encore le pH du mélange réactionnel.

L'étude de ces paramètres a permis d'accéder aux composés de manière totalement régiosélective avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 99%, selon la substitution de l'acide de Meldrum (*Schéma 60*). L'équilibre subtil de tous ces paramètres est, selon Trost, la clé de la bonne réactivité et sélectivité (produit linéaire et/ou branché) de l'hydropalladation.

⁷⁷ Trost, B. M.; Gerusz, V. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5156-5157.

⁷⁸ Trost, B. M.; Jäkel, C.; Plietker, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4438-4439.

⁷⁹ Trost, B. M.; Simas, A. B. C.; Plietker, B.; Jäkel, C.; Xie, J. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7075-7082.

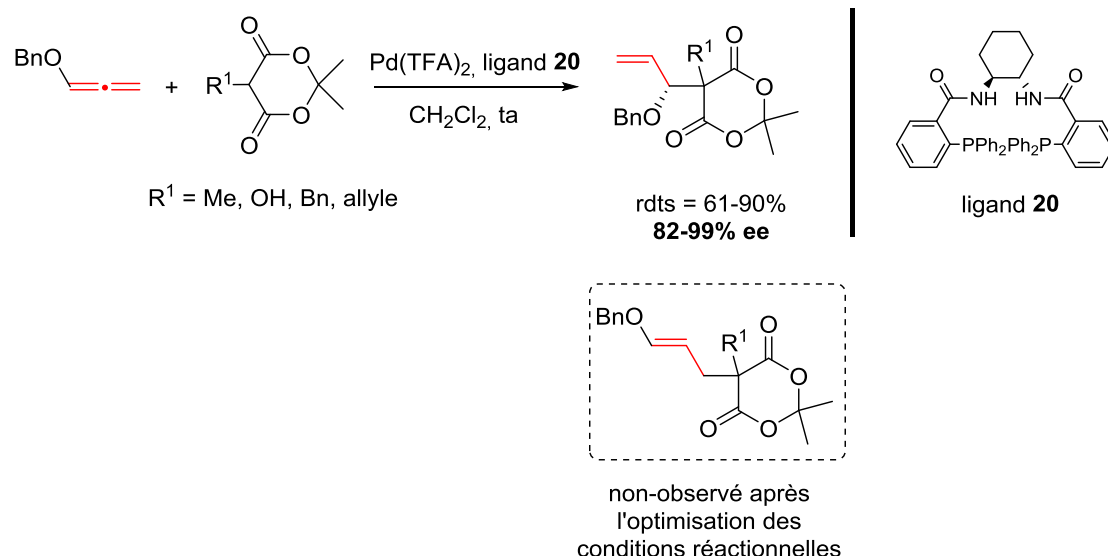


Schéma 60

Trost a également rapporté une méthodologie d'alkylation asymétrique allylique palladocatalysée d'oxindoles, mettant en jeu une quantité catalytique d'acide benzoïque qui permet la génération de l'espèce active $\text{L}_n\text{PdH(II)}$.⁸⁰ À la différence des dérivés d'acide de Meldrum, l'acide benzoïque ne réalise pas d'addition nucléophile sur la fonction allène. Dans cette méthodologie, c'est l'oxindole qui réalise l'étape d'addition nucléophile.

Afin d'accéder à des composés énantiopurs, Trost a utilisé ses ligands DACH **20**. Les meilleurs excès énantiomériques, allant jusqu'à 95%, sont obtenus lorsque le substituant aryle est pauvre en électrons (Schéma 61).

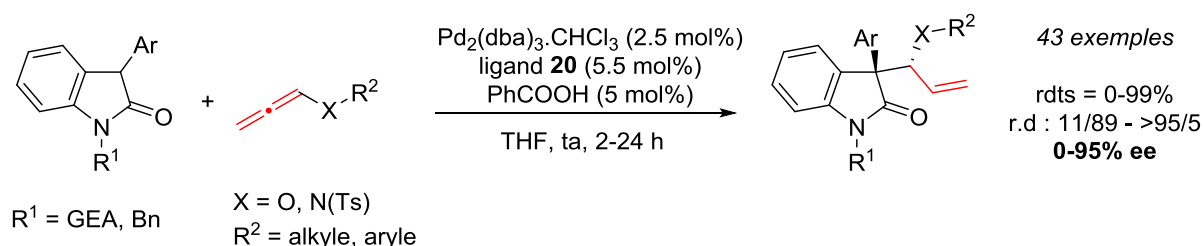


Schéma 61

D'autres types d'additions inter- ou intramoléculaires palladocatalysées de nucléophiles sur des allènes ont été rapportées dans la littérature, en mettant en jeu des nucléophiles aminés. C'est ce type d'additions qui nous intéresse plus particulièrement dans ce chapitre, en raison de son analogie avec la réaction que nous souhaitons développer.

⁸⁰ Trost, B. M.; Xie, J.; Sieber, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20611-20622.

c. Exemples d'additions palladocatalysées de nucléophiles aminés sur une fonction allène

La réaction d'hydroamination sur des systèmes insaturés et inactivés est l'une des méthodes les plus utilisées pour la synthèse de composés azotés possédant des insaturations.⁸¹

Cazes⁸² et Yamamoto⁸³ ont développé, indépendamment, la synthèse d'allylamine par hydroamination intermoléculaire palladocatalysée d'allènes monosubstitués. Ils ont montré l'effet bénéfique lié à l'introduction d'additifs tels que l'iodure de triéthylammonium (*Schéma 62, éq. 1*) ou de l'acide acétique (*Schéma 62, éq. 2*), jouant le rôle de donneur de proton de manière à générer l'hydruide de palladium. De plus, Yamamoto a montré que l'utilisation d'une amine primaire conduisait exclusivement à l'espèce diallylée.

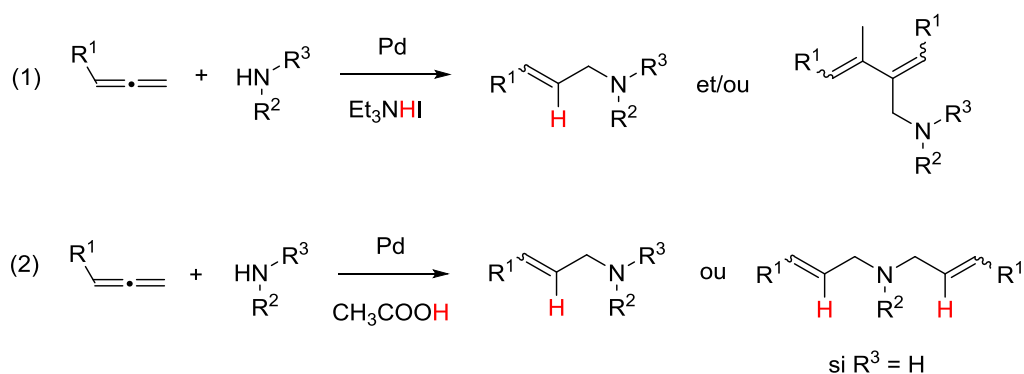


Schéma 62

En 1998, Yamamoto a décrit une nouvelle méthode de synthèse d'hétérocycles azotés *via* une réaction d'hydroamination intramoléculaire palladocatalysée sur une fonction allène.⁸⁴ Des composés résultant d'un mode de cyclisation de type 5-*exo* ($n = 1$) ou 6-*exo* ($n = 2$) ont été obtenus (*Schéma 63*). Yamamoto a insisté dans cette publication sur la nécessité de la présence d'une source d'acide pour le bon fonctionnement de la réaction d'hydroamination. L'acide est ici nécessaire à la formation de l'hydruide de Pd(II).⁸⁵

⁸¹ (a) Muller, T. E. ; Beller, M. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 675-704. (b) Aillaud, I.; Collin, J.; Hannedouche, J.; Schulz, E. *Dalton Trans.* **2007**, 5105-5118. (c) Bernoud, E.; Lepori, C.; Mellah, M.; Schulz, E.; Hannedouche, J. *Catal. Sci. Technol.* **2015**, 5, 2017-2037.

⁸² Besson, L.; Goré, J.; Cazes, B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3857-3860.

⁸³ Al-Masum, M.; Meguro, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6071-6074.

⁸⁴ Meguro, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5421-5424.

⁸⁵ Yamamoto, Y.; Radhakrishnan, U. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 199-207.

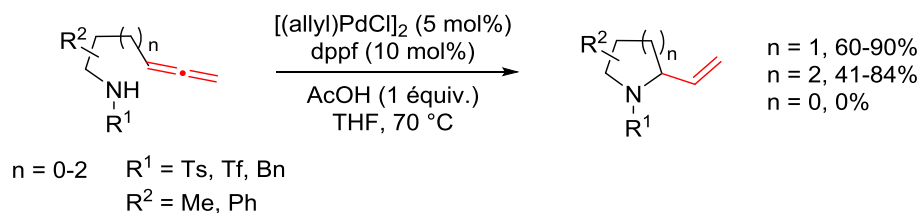


Schéma 63

Liu a décrit une réaction d'hydroamination intramoléculaire donnant accès à des pyrrolidines ou des pipéridines.⁸⁶ Cette méthodologie est très semblable à celle développée par Yamamoto, mais elle diffère par l'utilisation de PdCl_2 et de la bathocuproïne comme ligand (Schéma 64). De plus, une quantité stœchiométrique d'acétate de sodium est utilisée pour faciliter l'addition nucléophile de l'amine sur la fonction allène.

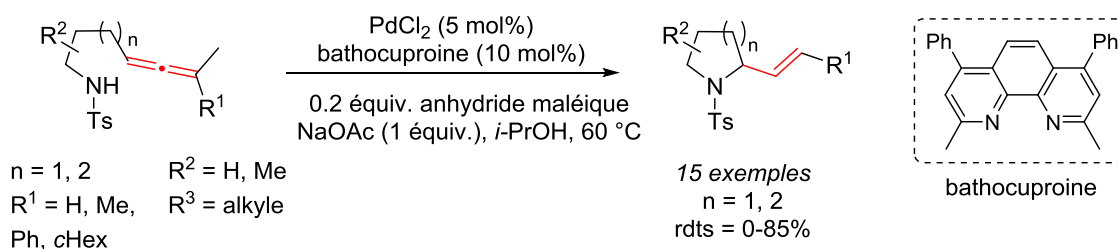


Schéma 64

Zecchi a rapporté la synthèse de composés possédant un motif imidazo[1,5-*a*]indole, à partir de composés indoliques substitués sur la position 2 par un amide fonctionnalisé par une fonction allène terminale.⁸⁷ La réaction est initiée par l'insertion du $\text{Pd}(0)$ dans la liaison N-H de l'indole, générant un complexe de $\text{Pd}(\text{II})$ qui vient réagir de manière intramoléculaire avec la fonction allène (Schéma 65).

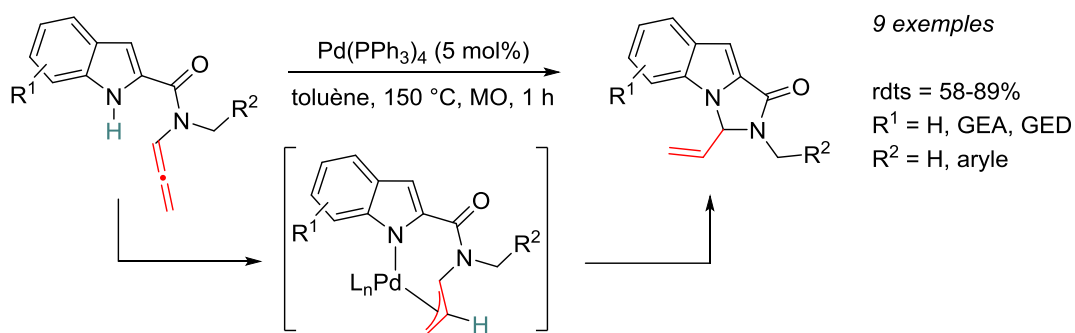


Schéma 65

⁸⁶ Qiu, S.; Liu, G.; Wei, Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2751 - 2754.

⁸⁷ Beccalli, E. M.; Bernasconi, A.; Borsini, E.; Broggini, G.; Rigamonti, M.; Zecchi, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6923-6932.

d. Études mécanistiques• **Aminopalladation vs hydropalladation**

Trost a ouvert une discussion confrontant la voie passant par une carbo- ou aminopalladation, proposée par Yamamoto et la voie passant par une hydropalladation, qu'il défend. En effet, selon lui, la carbopalladation d'un allène favorise généralement la formation d'une liaison C-C sur le carbone central de l'allène et non en position terminale de celui-ci.

Selon Trost, le cycle catalytique est initié par la réaction entre le Pd(0) et un donneur de proton (l'acide acétique par exemple). L'hydrure de Pd(II) *i* formé est très réactif et vient réagir avec la fonction allène *via* une hydropalladation pour former un complexe π -allyle palladium *ii*, qui subit ensuite une addition nucléophile pour conduire au composé souhaité. Selon Yamamoto, le palladium s'insère directement dans la liaison C-H ou N-H du nucléophile pour donner l'espèce de Pd(II) *iii* et réagit ensuite avec la fonction allène du substrat pour former *iv*. Le composé désiré est ensuite obtenu après élimination réductrice, permettant également de régénérer le Pd(0) (Schéma 66).

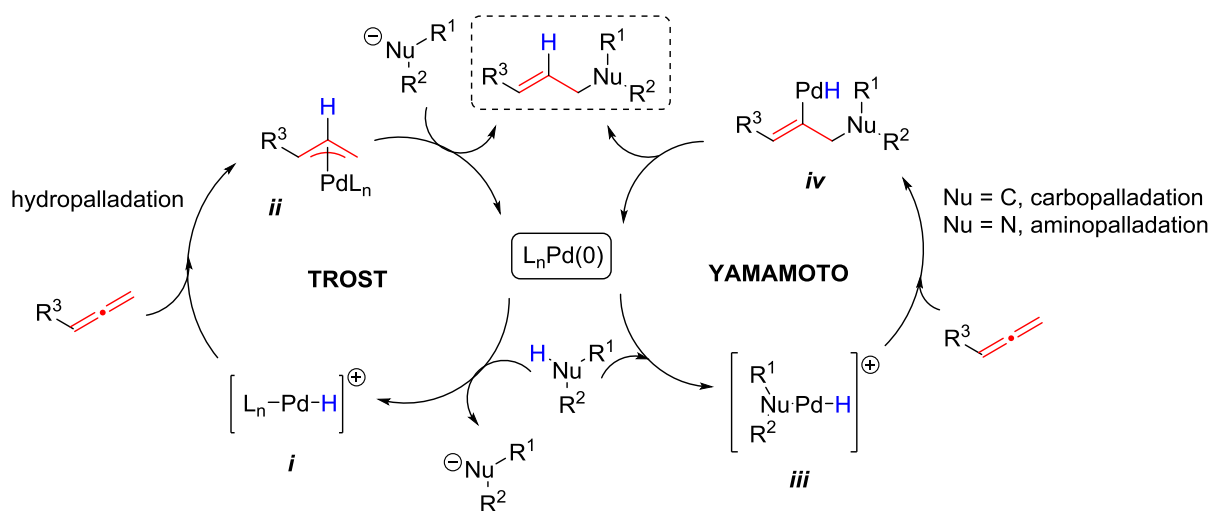


Schéma 66

Trost a réalisé une étude mécanistique qui a confirmé ses hypothèses, puisque celle-ci met en évidence le passage par une étape d'hydropalladation et non de carbopalladation.⁷⁷ Selon la réaction modèle utilisée pour cette étude, la carbopalladation proposée par Yamamoto ne pourrait conduire qu'à un seul composé différent de celui envisagé par l'hydropalladation. En réalité, en appliquant les conditions réactionnelles décrites précédemment (Schéma 59), Trost a constaté l'unique formation du composé issu de l'hydropalladation, ce qui est une preuve solide que le mécanisme réactionnel passe par une hydropalladation et non une carbopalladation.

- Hydroamination d'allène et information chirale

Liu a souhaité étendre la méthodologie d'accès aux composés cycliques azotés, présentée précédemment (Schéma 64), et observer s'il était possible de réaliser un transfert de chiralité, en partant d'un allène énantio pur.⁸⁶ Cependant, il a constaté qu'au cours de la réaction palladocatalysée, l'information chirale était perdue, sans doute durant la formation de l'espèce intermédiaire π -allyle-Pd(II), qui est considérée comme l'intermédiaire clé de la réaction. Ces travaux prouvent ainsi que l'information chirale portée par un allène 1,3-disubstitué est perdue durant un procédé pallado-catalysé impliquant la formation d'une espèce π -allyle-Pd (Schéma 67).

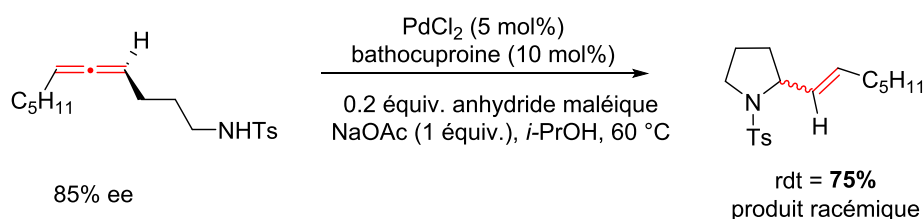


Schéma 67

Dans cette même publication, Liu a présenté des études mécanistiques intéressantes, mettant en évidence l'origine du proton qui s'insère sur le carbone central de l'allène du produit final. L'utilisation d'isopropanol deutéré (*i*PrOH[D₈]) comme solvant a montré l'incorporation d'un deutérium au niveau du carbone central de l'allène sur le produit final. Dans cet exemple, l'isopropanol joue le rôle de solvant et de donneur de proton, de manière à générer le L_nPd(II)H qui réalise l'hydropalladation sur la fonction allène (Schéma 68).

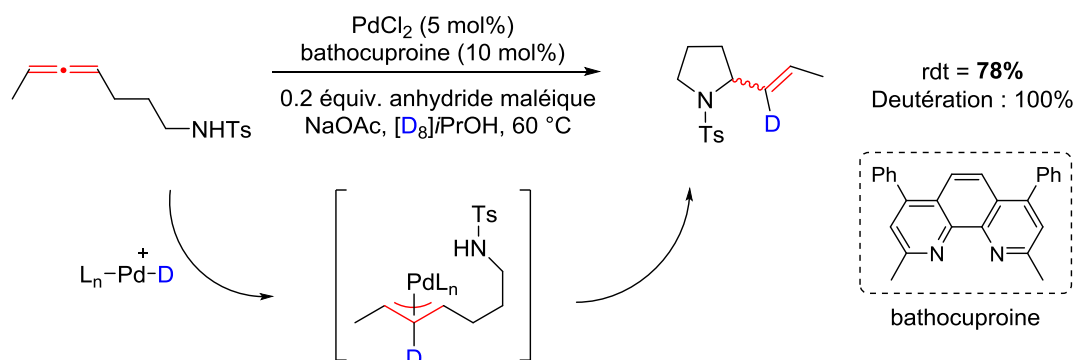


Schéma 68

Nous constatons, au travers de ces précédents, que les réactions d'additions de nucléophiles tels que des composés aminés ou carbonés sur des allènes ont été largement étudiées. Nous nous sommes rendu compte qu'un système catalytique bien optimisé permettait généralement de réaliser des réactions régio-, chimio-, énantio- et diastéréosélectives. De plus, les divergences mécanistiques qui ont opposé Trost et Yamamoto durant quelques années ont montré la difficulté de rationaliser

les systèmes catalytiques mis en jeu et de clarifier le mécanisme réactionnel avec des preuves irréfutables. Cependant, Yamamoto a finalement admis que l'hydropalladation est l'étape qui se produit le plus probablement dans les réactions d'hydroaminations palladocatalysées.

2. Les réactions de déprotection d'allyle catalysées par le Pd(0)

Conformément à l'analyse rétrosynthétique proposée au début de ce chapitre, nous souhaitons utiliser les tétrahydro- β -carbolines énantiopures synthétisées au chapitre 1 afin de mettre au point des réactions de cyclisation palladocatalysées. Le choix d'utiliser l'allyle comme groupement protecteur de ces tétrahydro- β -carbolines a été orienté par la possibilité d'utiliser une source de Pd(0) afin de réaliser une réaction de déprotection du groupement allylique porté par une fonction amine ainsi qu'une réaction de cyclisation (*via* la génération d'un Pd(II)) en un seul pot. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés aux réactions de déprotection d'allyle catalysées par le Pd(0).

En 1993, Guibé a publié une méthodologie permettant la déprotection d'amines mono- ou di-substituées par un groupement protecteur allyle en présence de Pd(0) en utilisant l'acide diméthylbarbiturique (DMBA) comme piègeur d'allyle (*Schéma 69*).⁸⁸ De plus, il a observé par RMN la formation de l'espèce de DMBA diallylée, ce qui aura un intérêt dans la suite de ce manuscrit, et plus particulièrement concernant des études mécanistiques effectuées.

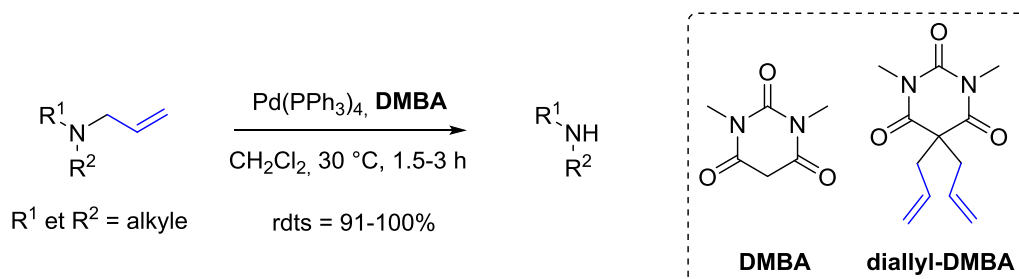


Schéma 69

D'autres piègeurs d'allyle sont connus dans la littérature, utilisés en conjonction avec le Pd(0) pour effectuer des réactions de déprotection :

- les dérivés de l'acide barbiturique (A)
- le polyméthylhydrosiloxane (B - PMHS)⁸⁹
- l'acide thiosalicylique (C)⁹⁰
- les sulfinates de sodium (D)⁹¹

⁸⁸ Garro-Helion, F.; Merzouk, A.; Guibé, F. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6109–6113.

⁸⁹ Chandrasekhar, S.; Raji Reddy, C.; Jagadeeshwar Rao, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3435–3438.

⁹⁰ Lemaire-Audoire, S.; Savignac, M.; Genêt, J. P.; Bernard, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1267–1270.

- la morpholine (E)⁹²

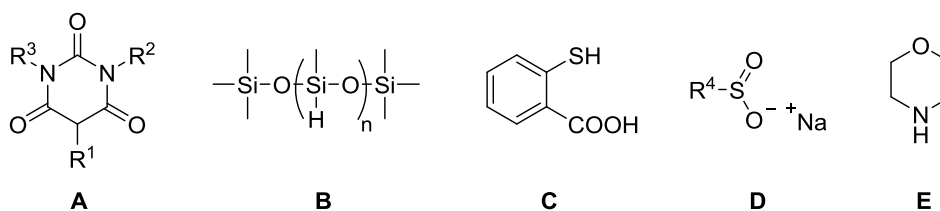


Figure 17

3. Approche synthétique

Cette brève introduction bibliographique montre que le Pd(0), associé à un piègeur d'allyle tel que le DMBA par exemple, est capable de catalyser la déprotection d'une fonction *N*-allyle. D'autre part, le Pd(0) peut catalyser les additions de nucléophiles sur une fonction allène en présence d'acide *via* un hydrure de Pd(II) intermédiaire. En particulier, des acides de Meldrum ont pu à la fois jouer le rôle d'acide et de nucléophile.

Nous avons ainsi pensé que le DMBA, avec sa structure très similaire aux acides de Meldrum, pourrait être capable de jouer un double rôle, de piègeur d'allyle, puis d'acide, de manière à promouvoir la déprotection de l'atome d'azote puis l'addition intramoléculaire de l'amine déprotégée intermédiaire sur l'allène dans un processus en un seul pot catalysé par le Pd(0) (Schéma 70).

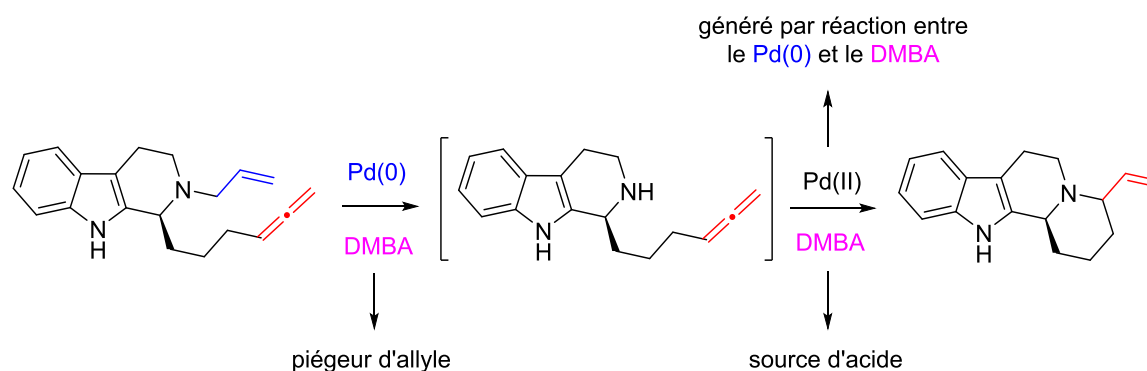


Schéma 70

⁹¹ Honda, M.; Morita, H.; Nagakura, I. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8932-8936.

⁹² Hoffman La Roche, WO2004052838 A1.

II. Cyclisations palladocatalysées de tétrahydro- β -carbolines portant une fonction allène

Nous nous sommes intéressés à la mise au point d'une réaction palladocatalysée de cyclisation sur les tétrahydro- β -carbolines énantio-pures **1** portant une fonction allène, que nous avons synthétisées au chapitre 1, permettant d'accéder à des composés indoliques polycycliques.

1. Optimisation de la réaction tandem de déprotection/cyclisation

Afin de mettre au point un système catalytique performant pour effectuer cette réaction tandem de déprotection/cyclisation nous avons étudié l'influence de plusieurs paramètres :

- La source de palladium
- La nature du solvant
- La concentration
- La nature du piègeur d'allyle

Pour commencer, nous avons choisi de mener notre étude en utilisant le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ comme source de $\text{Pd}(0)$, avec une faible charge catalytique de 1 mol% en présence de 3 équivalents de DMBA, et nous avons constaté la formation du produit désiré **21a** avec une diastéréosélectivité modérée et un rendement de 52% (*entrée 1, Tableau 8*). L'addition d'acide benzoïque, utilisé par Trost pour faciliter la formation de l'espèce $\text{Pd}(\text{II})$ nécessaire pour que la réaction fonctionne, permet d'accéder à **21a** avec un rendement faible de 39% et un modeste diastéréocontrôle de 66/34 (*entrée 2, Tableau 8*). En augmentant la dilution d'un facteur 10, nous avons obtenu uniquement le composé **22**, issu de la réaction de déprotection de l'amine secondaire (*entrée 3, Tableau 8*). L'augmentation de la charge catalytique en palladium, dans les mêmes conditions que l'exemple précédent, nous a permis d'obtenir le produit **21a** avec 88% de rendement et une bonne diastéréosélectivité de 85/15 (*entrée 4, Tableau 8*), en faveur du diastéréomère *cis*.

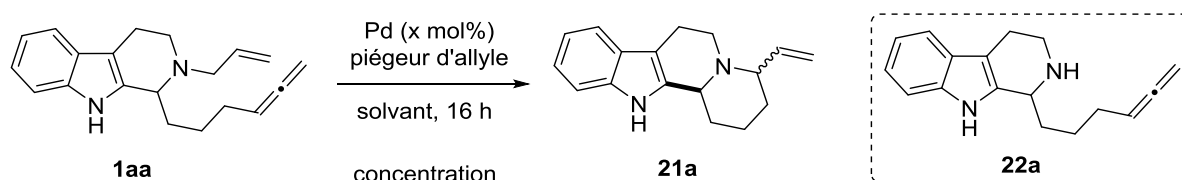
L'utilisation d'autres sources de palladium, telles que le $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ou l' $\text{allyl}_2\text{Pd}_2\text{Cl}_2$ (*entrées 5 et 6, Tableau 8*), a conduit à des résultats moins bons. Lorsque nous avons fait varier le solvant et utilisé des ligands chiraux, afin de voir si nous pouvions accroître le rapport diastéréomérique, nous n'avons pas observé la formation du produit désiré **21a** (*entrée 7 et 8, Tableau 8*). Le $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ reste le meilleur catalyseur dans les conditions opératoires développées.

La nature du piègeur d'allyle a été étudiée, mais l'accès à **21a** n'a pas été amélioré, bien que la morpholine permette également un très bon contrôle de la diastéréosélectivité, dans le dichlorométhane (*entrée 9, Tableau 8*). L'utilisation de la morpholine dans le THF n'a permis d'obtenir aucune conversion du produit de départ (*entrée 10, Tableau 8*). De même, l'utilisation d'acide thiosalicylique comme piègeur d'allyle n'a pas permis d'obtenir **21a**, puisque le produit de

départ **1aa** a été récupéré dans son intégralité après 16 h de réaction (*entrée 11, Tableau 8*). Ces résultats nous confirment que le DMBA est le réactif idéal pour jouer le rôle bivalent de piègeur d'allyle et d'acide dans la réaction tandem de déprotection/cyclisation palladocatalysée développée.

Enfin, en utilisant les conditions réactionnelles qui nous ont fourni le meilleur résultat, nous avons remplacé le dichlorométhane par le THF (*entrée 12, Tableau 8*), le toluène (*entrée 13, Tableau 8*), le DMF (*entrée 14, Tableau 8*) ou encore le DMSO (*entrée 15, Tableau 8*), mais cela ne nous a pas permis d'améliorer le rendement ou encore la diastéréosélectivité. Il est à noter que l'utilisation du DMSO comme solvant, à une concentration de 0,01 mol.L⁻¹, permet d'accéder sélectivement au composé **22a**, issu de la réaction de déprotection de la fonction amine, en 45 minutes avec 85% de rendement (*entrée 16, Tableau 8*).

Tableau 8



Entrée	Pd (x mol%)	Additif (x mol%)	Solvant	C (mol.L ⁻¹)	Piégeur d'allyle	r.d (cis/trans)	12a , rdt (%)
1	Pd(PPh ₃) ₄ (1)	-	CH ₂ Cl ₂	0.27	DMBA	71/29	52
2	Pd(PPh ₃) ₄ (1)	PhCOOH	CH ₂ Cl ₂	0.27	DMBA	66/34	39
3	Pd(PPh ₃) ₄ (1)	-	CH ₂ Cl ₂	0.027	DMBA	-	0
4	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	-	CH ₂ Cl ₂	0.027	DMBA	85/15	88
5	Pd ₂ (dba) ₃ (2,5)	PPh ₃ (10)	CH ₂ Cl ₂	0.027	DMBA	60/40	15
6	allyl ₂ Pd ₂ Cl ₂ (2,5)	dppf (5,5)	CH ₂ Cl ₂	0.027	DMBA	76/24	74
7	Pd ₂ (dba) ₃ (2,5)	(-)-DACH (5,5)	THF	0.027	DMBA	-	0
8	Pd ₂ (dba) ₃ (2,5)	(+)-DACH (5,5)	THF	0.027	DMBA	-	0
9	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	-	CH ₂ Cl ₂	0.027	Morpholine	85/15	40
10	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	-	THF	0.027	Morpholine	-	0
11	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	-	CH ₂ Cl ₂	0.027	Acide thiosalicylique	-	0
12	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	-	THF	0.027	DMBA	65/35	71
13	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	-	toluène	0.027	DMBA	61/39	68
14	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	-	DMF	0.027	DMBA	80/20	65
15	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	-	DMSO	0.027	DMBA	75/25	44
16	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	-	DMSO	0.010	DMBA	-	0

Au cours de l'optimisation des conditions réactionnelles, dans certains cas, notamment lorsque la concentration est plus élevée ($C = 0.27 \text{ M}$), nous avons observé la formation d'un sous-produit **23a**. Ce sous-produit résulte de l'addition de DMBA mono-allylé **24** sur la fonction allène de l'amine **1aa** (Schéma 71). L'obtention de ce composé était prévisible ; toutefois, comme il résulte d'un procédé compétitif intermoléculaire, la dilution du milieu réactionnel permet de défavoriser ce processus. Les conditions réactionnelles optimisées permettent par conséquent de s'affranchir totalement de la formation de ce sous-produit (entrée 4, Tableau 8).

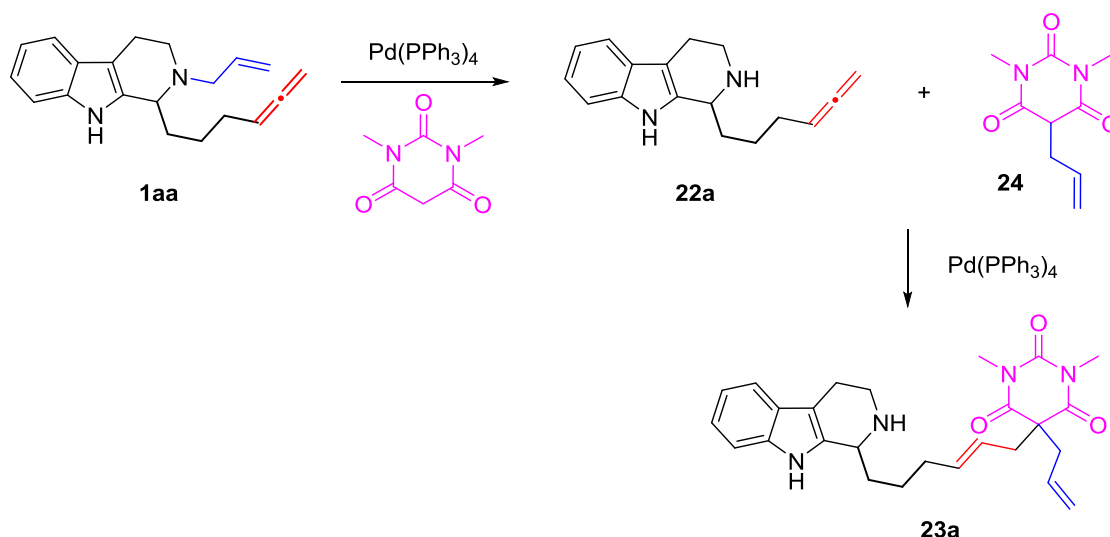
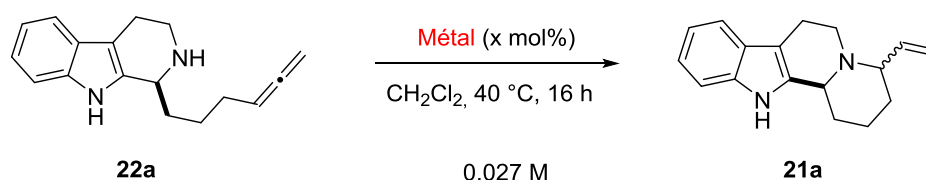


Schéma 71

La nature du métal utilisé pour l'étape d'hydroamination a été également étudiée. La tétrahydro- β -carboline **22a** déprotégée a été mise en réaction en présence de deux sources d'Au(I) afin de promouvoir la réaction d'hydroamination. Le catalyseur d'Echavarren (entrée 1, Tableau 9) et un catalyseur présentant un phosphate comme contre-ion au complexe d'or (entrée 2, Tableau 9) nous ont permis d'obtenir l'indoloquinolizine **21a** désirée. Toutefois, dans ces conditions aurocatalysées, le produit a été obtenu avec une diastéréosélectivité nulle, démontrant la supériorité de l'utilisation du Pd(0) pour cette transformation.

Tableau 9



Entrée	Métal (x mol%)	r.d (cis/trans)	21a , rdt (%)
1	(JohnPhos)Au(MeCN)SbF ₆ (5)	50/50	68
2	(PhO) ₂ P(O)O ⁻ AuPPh ₃ (5)	50/50	38

Ce travail sur l'optimisation de la réaction tandem de déprotection/cyclisation a permis de valider la stratégie globale, ayant pour but de développer une réaction palladocatalysée permettant, dans un premier temps, la déprotection de l'amine secondaire de la tétrahydro- β -carboline puis la réaction d'addition de l'amine libre sur la fonction allène du substrat.

2. Application de la réaction tandem de déprotection/cyclisation palladocatalysée à la synthèse de composés tétracycliques

Les tétrahydro- β -carbolines énantiopures **1** obtenues par réaction de Pictet-Spengler énantiosélective ont été soumises aux conditions réactionnelles optimisées de la réaction tandem de déprotection/cyclisation palladocatalysée. En fonction de la longueur de chaîne aliphatique et de la substitution de la fonction allène, nous avons obtenus des composés résultant de différents modes de cyclisation (Schéma 72).

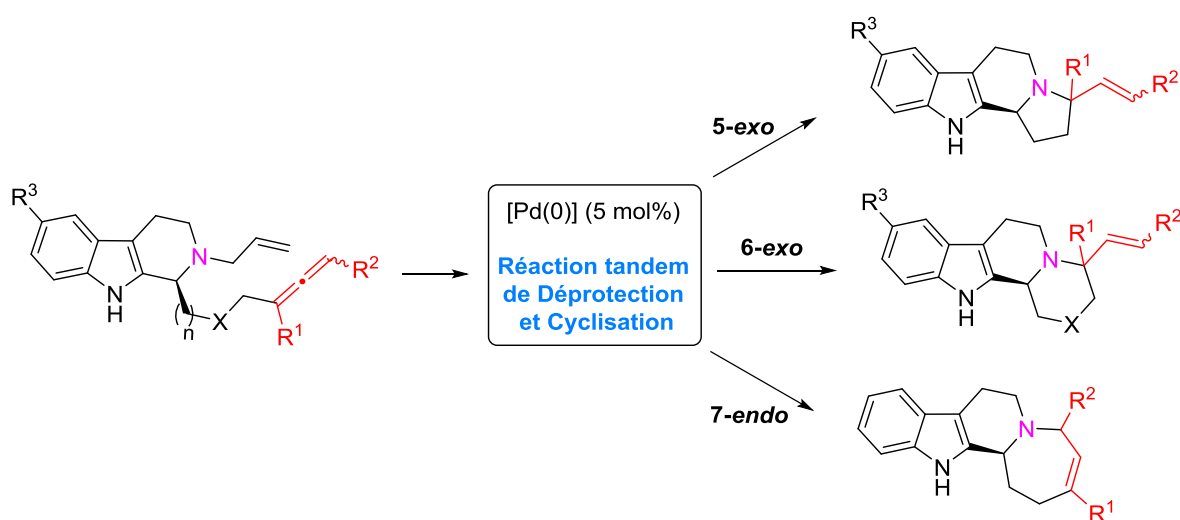


Schéma 72

a. Cyclisations de type 6-*exo*

Les composés présentant une relation 1,6 entre la fonction amine et la fonction allène ont conduit à des indoloquinolizidines, par une fermeture de cycle de type 6-*exo*.

Dans les conditions de cyclisation développées, **21a** a été obtenu avec un rendement de 79% et un rapport diastéréomérique de 85/15 en faveur du diastéréomère *cis* (Schéma 73).⁹³ De plus, nous avons observé que la présence d'un groupement méthoxy ou un atome de fluor sur la position

⁹³ Gobé, V.; Guinchard, X. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1924-1927.

5 de l'indole n'avait aucune influence quant à l'obtention des indoloquinolizidines **21b-c** et du contrôle de la diastéréosélectivité (r.d : 85/15). Des résultats plus modérés ont été obtenus avec les composés présentant un hétéroatome dans la chaîne aliphatique portée par les tétrahydro- β -carbolines **1d** et **1e** correspondantes. En effet, dans le cas d'un lien éther, nous avons observé un faible rendement de 37% en diastéréomère *cis* puisque celui *anti* n'a pas été isolé, alors qu'un rendement de 78% a été obtenu dans le cas d'une fonction amine, conduisant à la création d'un cycle pipérazine. De plus, nous avons constaté un moins bon diastéréocontrôle dans les deux cas, en comparaison avec les résultats obtenus avec les tétrahydro- β -carbolines présentant une chaîne alkyle **1aa-ac**.

Il est à noter que, dans les cinq premiers exemples, nous avons observé la formation majoritaire du diastéréomère possédant une relation *cis* entre les deux substituants en position α de l'atome d'azote.

Nous avons ensuite tourné notre attention sur la réaction tandem de déprotection/cyclisation palladocatalysée des tétrahydro- β -carbolines possédant une fonction allène *gem*-disubstituée, conduisant à la fermeture de cycles de type 6-*exo* présentant un carbone quaternaire. Les composés **21f-i** ont été obtenus avec de bons rendements (63 à 82%) et avec un contrôle de la diastéréosélectivité dépendant de l'encombrement stérique de chacun des substituants en position 4 du cycle formé.⁹⁴ Une faible diastéréosélectivité a été obtenue dans le cas d'un substituant faiblement encombrant tel qu'un allyle. La diastéréosélectivité augmente à 79/21 avec un substituant méthyle. La tétrahydro- β -carboline **1g**, présentant un substituant isopropyle, a fourni les 2 diastéréomères **21ha** et **21hb** dans un rapport de 93/7. Enfin, une excellente diastéréosélectivité supérieure à 95/5 a été observée avec un substituant phényle, conduisant à **21i** avec 64% de rendement.

⁹⁴ Gobé, V.; Guinchard, X. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8511-8520.

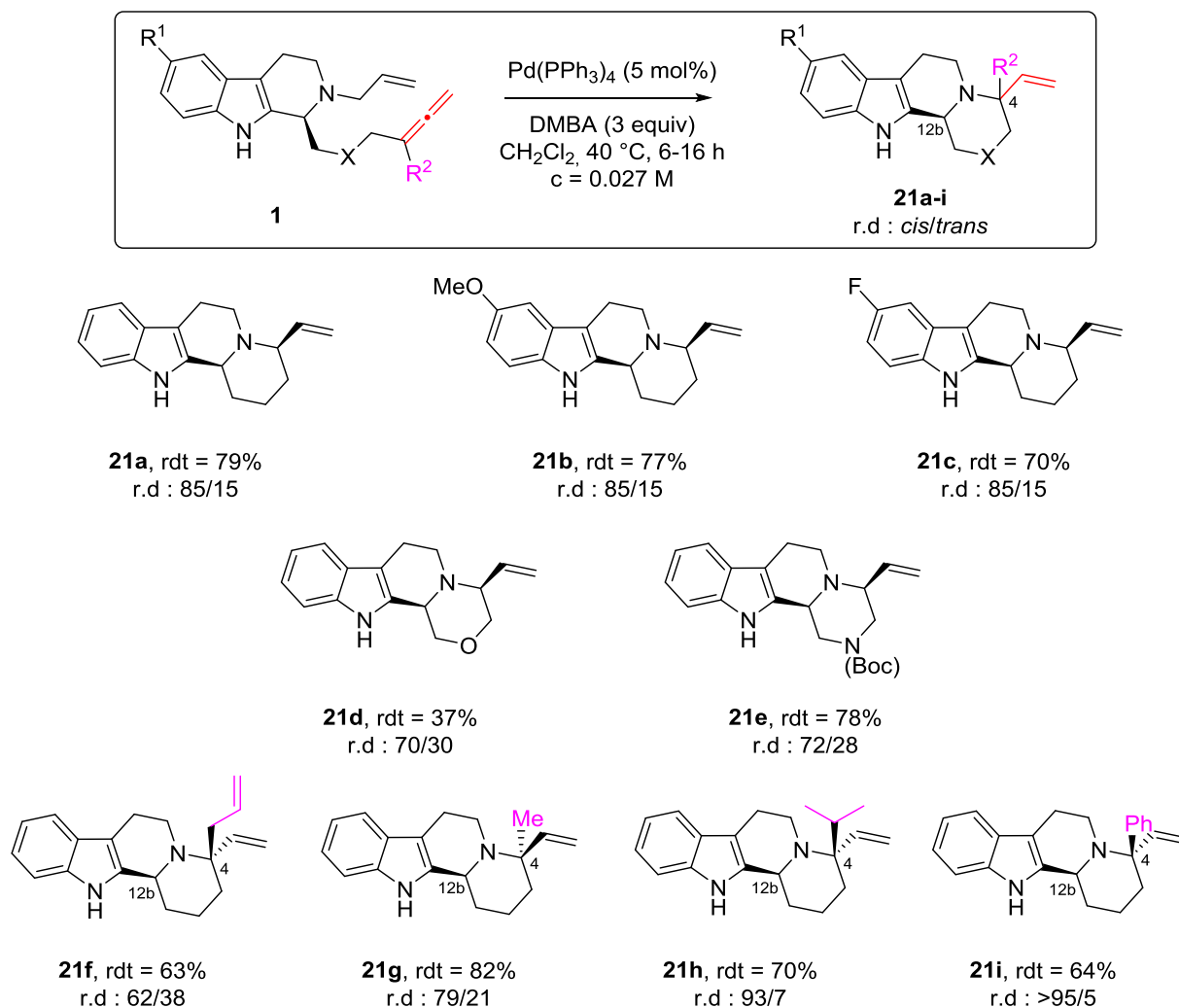


Schéma 73

Dans le cas des tétrahydro- β -carboline *gem*-disubstituées sur leur fonction allène, nous avons donc constaté que la réaction palladocatalysée a conduit à l'obtention majoritaire des diastéréomères qui possèdent une relation *cis* entre les deux substituants en position α de l'atome d'azote. En effet, le groupement le plus encombrant sur C4 se positionne de telle manière à ce qu'une relation *cis* existe entre H12b et le substituant le moins encombrant en C4 (Figure 18).

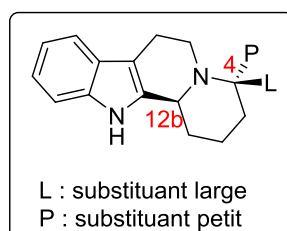


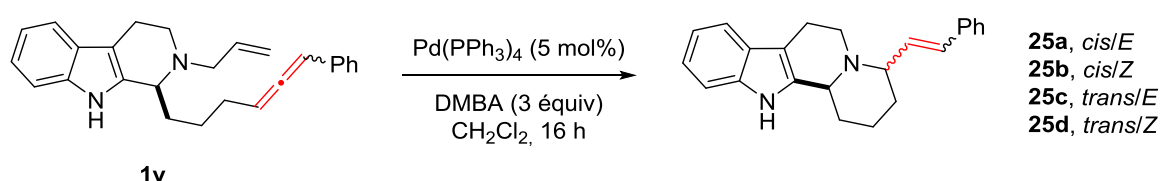
Figure 18

Les tétrahydro- β -carbolines possédant une fonction allène 1,3-susbtituées, **1v** et **1w**, ont également été soumises aux conditions de déprotection/cyclisation, conduisant à des indoloquinolizidines par une fermeture de cycle de type 6-*exo*. Ces substrats peuvent mener à quatre diastéréomères différents en raison des deux configurations possibles *E* et *Z* de la double liaison formée et de la configuration *cis/trans* entre les deux substituants en position α de l'atome d'azote.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la cyclisation de la tétrahydro- β -carboline **1v**, utilisée sous forme d'un mélange 50/50 des deux diastéréomères, à différentes températures, afin d'observer l'effet de celle-ci sur la diastéréosélectivité de la réaction. Quelle que soit la température à laquelle le mélange réactionnel a été soumis, nous avons observé la formation de l'indoloquinolizidine **25**, avec des rendements et des ratios *cis/trans* différant très peu les uns des autres (*entrées 1 à 3, Tableau 10*). Il est à noter que seuls les trois diastéréomères **25a-c**, sur les quatre possibles, sont obtenus dans les conditions réactionnelles utilisées.

Les deux diastéréomères **1va** et **1vb** ont ensuite été soumis, indépendamment, aux conditions réactionnelles de cyclisation, à température ambiante. Des résultats très différents ont été obtenus puisque la cyclisation de **1va** a fourni majoritairement le diastéréomère *cis/Z* **25b** (*entrée 4, Tableau 10*), alors que la cyclisation de **1vb** a majoritairement fourni celui *cis/E* **25a** (*entrée 5, Tableau 10*). Cependant, le ratio global *cis/trans* des deux cyclisations n'est pas modifié. Ces résultats démontrent que la géométrie initiale de l'allène n'affecte donc pas la stéréochimie du centre stéréogène nouvellement créé en C4. En revanche, celle-ci influe fortement sur la géométrie de la double liaison formée, bien qu'il ait été reporté que l'information chirale portée par la fonction allène est perdue dans un procédé palladocatalysé (*Schéma 67*).⁸⁶

Tableau 10



Entrée	1	T (°C)	Ratio 25a-d	Ratio global <i>cis/trans</i>	25 , rdt global (%)
1	1v-a,b	80	41/21/38/0	62/38	64
2	1v-a,b	40	34/33/33/0	67/33	68
3	1v-a,b	ta	33/40/27/0	73/27	68
4	1va	ta	10/62/28/0	72/28	69
5	1vb	ta	66/7/27/0	73/27	50

Les réactions de cyclisation des composés disubstitués conduisant à des mélanges complexes d'au moins trois diastéréomères, nous avons essayé de simplifier le système en effectuant une

transformation synthétique additionnelle de manière à s'affranchir de l'isomérisation *E/Z*. En ce sens, nous avons mis au point une séquence réactionnelle permettant de réaliser une réaction tandem de déprotection/cyclisation et de réduction de la double liaison *E* ou *Z*.⁹⁵ Ainsi, après la réaction de cyclisation, le brut réactionnel a été soumis à l'action du NaBH₄ en présence d'une quantité catalytique de RuCl₃, dans un mélange THF/H₂O (Schéma 74). Pour une meilleure efficacité de ce procédé, nous avons observé qu'il était préférable d'effectuer une simple filtration sur un pad de silice, afin d'éliminer les dérivés de DMBA pouvant perturber l'étape de réduction. Cette réaction nous a permis de simplifier la purification finale de la réaction. Ainsi **26-cis** a été obtenu avec un rendement global de 42% sur deux étapes. La même voie synthétique a été appliquée au composé présentant un substituant *para*-fluoro phényle et le produit **28-cis** a été obtenu avec un rendement global 46% sur deux étapes. Les diastéréomères *trans*, minoritaires, n'ont pas été isolés lors de la purification intermédiaire.

L'excès énantiomérique initialement induit par la réaction de Pictet-Spengler énantiosélective a été mesuré sur les composés **26-cis** et **28-cis**.⁹⁶ Les bons excès énantiomériques de 93% démontrent ainsi la compatibilité des composés portant une fonction allène 1,3-disubstituée avec la réaction de Pictet-Spengler catalysée par un acide phosphorique dérivé du SPINOL.

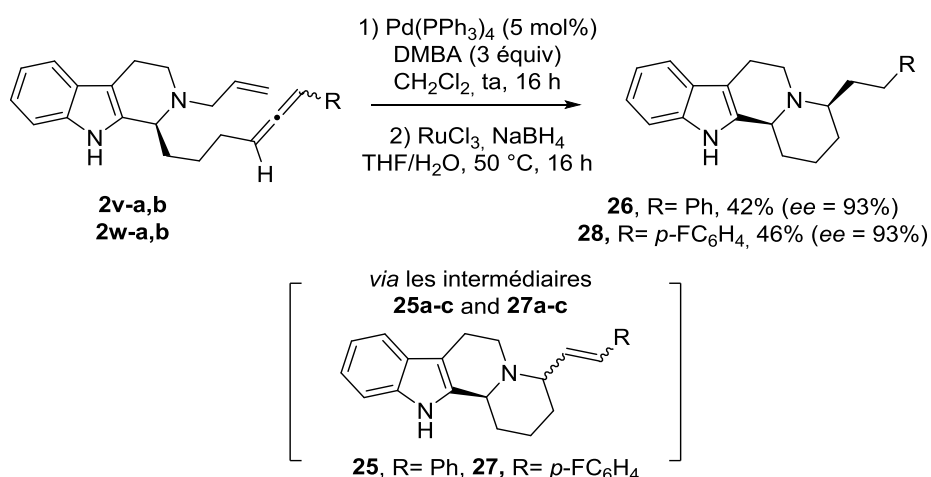


Schéma 74

b. Cyclisations de type 5-*exo* et 7-*endo*

La série des tétrahydro-β-carbolines possédant une relation 1,5 entre la fonction amine secondaire protégée par un allyle et la fonction allène de la chaîne aliphatique a été ensuite soumise aux conditions réactionnelles de la réaction tandem de déprotection/cyclisation palladocatalysée.

Dans cette série, une fermeture de cycle de type 5-*exo* était attendue. Cependant, nous avons constaté la formation d'indolino-[8,7-*b*]-indoles **29**, résultant d'une fermeture de cycle de

⁹⁵ Sharma, P. K.; Kumar, S.; Kumar, P.; Nielsen, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8704-8708.

⁹⁶ Nous n'étions pas parvenus à trouver des conditions de séparation en HPLC chirale afin de mesurer l'excès énantiomérique de la réaction de Pictet-Spengler sur le mélange de quatre diastéréomères, voir *Tableau 7*.

type 5-*exo*, mais également la formation d'azépino-[1',2':1,2]-pyrido[3,4-*b*]-indoles **30**, résultant de la cyclisation 7-*endo* des substrats de départ (Figure 19). En effet, nous avons observé que le mode de cyclisation est dépendant de la nature du substituant R² de la fonction allène, mais aussi fonction de la concentration de la réaction.

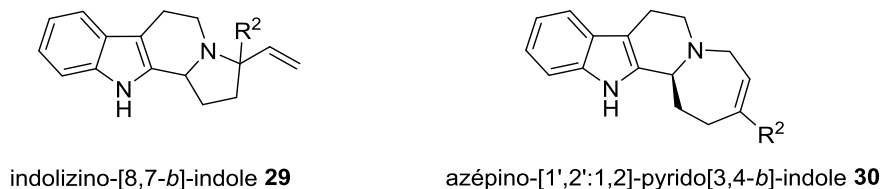


Figure 19

Les tétrahydro- β -carbolines **1ca-1cc**, possédant une fonction allène monosubstituée, ont fourni les indolizinoindoles **29a-c** correspondants par une cyclisation 5-*exo*, avec une diastéréosélectivité et un rendement (67 à 79%) peu affectés par la nature du substituant en position 5 de l'indole (entrée 1, Tableau 11). Au contraire de la série des indoloquinolizidines **25**, obtenues précédemment *via* un mode de cyclisation 6-*exo*, où le diastéréomère majoritaire était le celui qui possédait une relation *cis* entre les deux centres stéréogènes créés, le diastéréomère majoritaire des indolizinoindoles **29** possède quant à lui une relation *trans* entre les deux centres stéréogènes créés.

Les allènes *gem*-disubstitués ont ensuite été soumis aux conditions de cyclisation palladocatalysée. Une diastéréosélectivité quasi nulle a été observée lorsqu'un substituant méthyle a été introduit en position R² (entrée 2, Tableau 11). La tétrahydro- β -carboline **1k** substituée par un isopropyle a, quant à elle, conduit à **29e** avec une excellente diastéréosélectivité de 91/9 (entrée 3, Tableau 11).

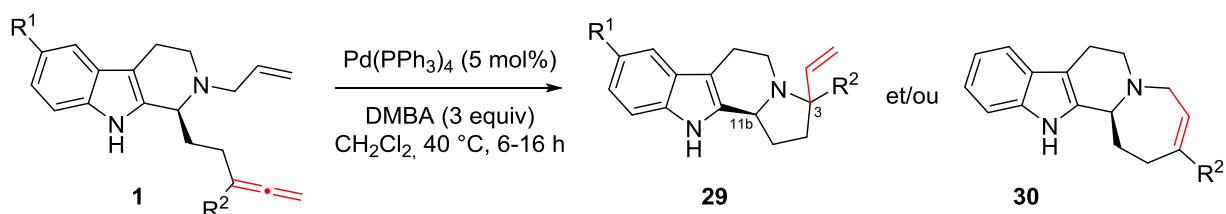
L'augmentation de l'encombrement stérique de R² a conduit à des résultats divergents. Le composé **1l**, possédant un substituant *tert*-butyle a été engagé dans la réaction de cyclisation à différentes concentrations (entrées 4-6, Tableau 11). Avec une concentration de 0.027 mol.L⁻¹, un mélange 50/50 de **29f** et **30f** a été obtenu, résultant des modes de cyclisation 5-*exo* et 7-*endo*, respectivement (entrée 4, Tableau 11). De façon remarquable, une excellente diastéréosélectivité supérieure à 95/5 a été observée lors de la formation de **29f**. L'augmentation de la concentration de la réaction a permis d'augmenter légèrement le ratio **29f/30f** en faveur de l'indolizinoindole **29f** (entrée 5, Tableau 11). En revanche, la dilution du mélange réactionnel a conduit uniquement au produit **29f**, sous forme d'un seul diastéréomère, avec un rendement de 62% (entrée 6, Tableau 11).

La cyclisation de la tétrahydro- β -carboline **1m** effectuée à C = 0.01 mol.L⁻¹, a conduit à l'obtention d'un mélange de **29g/30g**, en faveur du composé résultant d'une fermeture de cycle de type 7-*endo* (entrée 7, Tableau 11). En augmentant la concentration, ce qui favorisait précédemment la formation d'azépinoindole **30**, nous avons effectivement obtenu régiosélectivement le composé **30g** avec un rendement de 76% (entrée 8, Tableau 11). De la même manière, le composé

présentant un substituant aromatique *para*-chloro-phényle **30h** a été obtenu de manière totalement sélective avec 63% de rendement (*entrée 9, Tableau 11*).

L'ensemble de ces résultats montre que le mode de cyclisation n'est pas seulement régi par l'encombrement stérique du substituant R², mais aussi par des facteurs électroniques inhérents aux substituants R², ainsi qu'à la concentration du milieu réactionnel.

Tableau 11



Entrée	1	C (M)	Produit 29 ⁹⁷	Produit 30	ratio 29/30	r.d 29 (<i>cis/trans</i>)	rdt (%)
1	1ca 1cb 1cc	0.01	 29a-c	-	100/0	R ¹ = H, 75/25 R ¹ = OMe, 79/21 R ¹ = F, 73/27	80 67 79
2	1j	0.027	 29d	-	100/0	55/45	67
3	1k	0.027	 29e	-	100/0	9/91	64
4	1l	0.027	 29f	 30f	50/50	>95/5	61
5	1l	0.1		 30f	68/32	>95/5	81
6	1l	0.01		-	100/0	>95/5	62
7	1m	0.01	 29g	 30g	25/75	77/23	87
8	1m	0.1	-		0/100	—	76
9	1o	0.1	-	 R = <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ , 30h	0/100	—	63

⁹⁷ Le diastéréomère majoritaire a été représenté dans le Tableau.

c. Détermination structurale des composés

Le processus tandem de déprotection et cyclisation selon le mode 6-exo conduit à des mélanges de deux diastéréomères séparables par chromatographie sur gel de silice. La diastéréosélectivité de la réaction, observée en faveur du diastéréomère *cis* dans le cas de la réaction conduisant au composé **21a**, a été confirmée par l'obtention d'un cliché de diffraction des rayons X du composé **21a**, fourni par Pascal Retailleau, où l'on observe une relation *cis* entre les deux substituants en position α de l'atome d'azote du diastéréomère majoritaire (Figure 20).

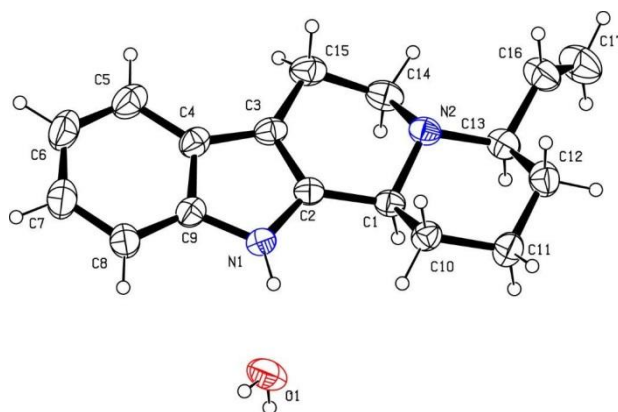


Figure 20

La stéréochimie *cis/trans* des diastéréomères a été assignée par différentes analyses RMN, et plus particulièrement par NOESY. Par exemple, le composé **21a** présente des corrélations permettant de déterminer qu'il s'agit du diastéréomère possédant une relation *cis* entre les protons H12b et H4 (Figure 21), ainsi que des corrélations caractéristiques entre:

- H12b et H6b
- H12b et H2
- H6b et H4
- H4 et H2

Pour **21h**, les corrélations entre H12b, H6b et le proton vinylique, ainsi qu'entre H6a et le substituant isopropyle montrent qu'il s'agit également ici du diastéréomère possédant une relation *cis* entre le H12b et le vinyle.

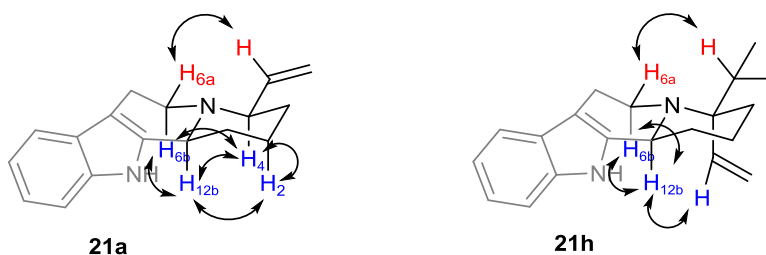


Figure 21

Les diastéréomères **25a-c** ont tous été caractérisés indépendamment par RMN 1D et 2D, ce qui a permis l'identification des relations *cis* ou *trans* entre les deux centres stéréogènes des indoloquinolizidines et la détermination de la stéréochimie de la double liaison *E* ou *Z*.

Les deux diastéréomères **25a** et **25b**, possédant une relation *cis* entre les deux substituants portés par les atomes de carbone stéréogènes, ont été identifiés par l'identification d'une corrélation entre les protons H12b et H4 par NOESY (Figure 22). Le diastéréomère de configuration *trans* **25c** a été déterminé par la présence de corrélations entre H12b, un proton de la carboline et le proton vinylique.

L'isomérie *E/Z* peut être déterminée simplement par l'analyse des constantes de couplage. En effet, une constante de couplage de 11.9 Hz est caractéristique d'une double liaison *Z* (**25b**), alors qu'une constante de couplage de 15.9 Hz est propre à une double liaison *E* (**25a** et **25c**).

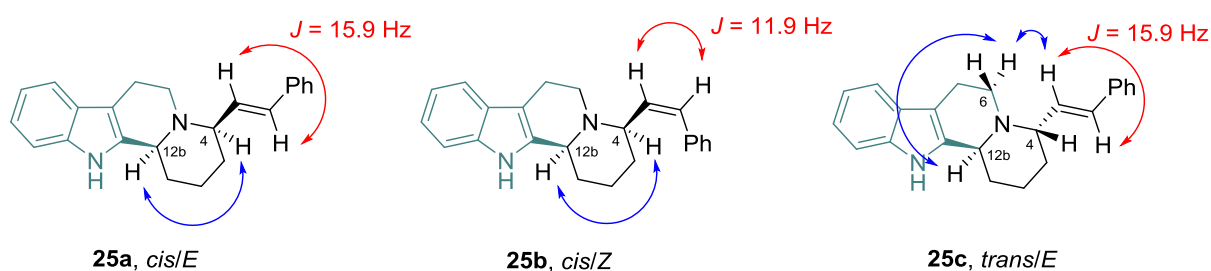


Figure 22

Les configurations *cis/trans* des composés tétracycliques issus d'une fermeture de cycle de type 5-exo ont été déterminées de la même façon par RMN NOESY.

3. Études mécanistiques

De façon à comprendre et démontrer le mécanisme de la séquence de déprotection/cyclisation développée, nous avons effectué des études mécanistiques permettant de proposer un mécanisme réactionnel basé sur de solides arguments et de nous assurer du rôle de chaque composant de la réaction.

Dans un premier temps, nous avons vérifié que l'excès énantiomérique était conservé durant la réaction de cyclisation palladocatalysée. La tétrahydro- β -carboline **1aa**, obtenue avec 94% d'excès énantiomérique par organocatalyse, a été soumise aux conditions opératoires de la cyclisation et a fourni les deux diastéréomères *cis* et *trans* **21a**. L'excès énantiomérique de **21a-cis** a été mesuré à 94% et montre la conservation l'information chirale durant le procédé de cyclisation (Schéma 75).

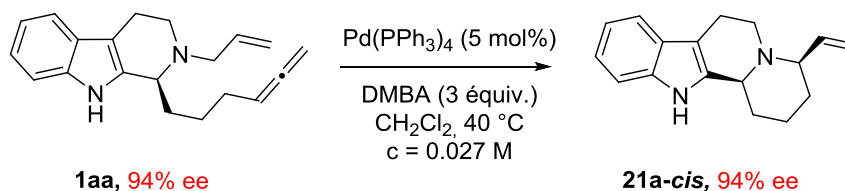


Schéma 75

Ensuite, partant du diastéréomère pur **21a-cis**, nous avons voulu voir si une source de Pd(0) permettait une rétro-cyclisation, ce qui aurait permis d'obtenir un mélange des deux diastéréomères de **21a**. Après quelques heures de réaction, seul le composé de départ *cis* est présent dans le milieu réactionnel, ce qui montre l'irréversibilité du procédé de cyclisation (Schéma 76).

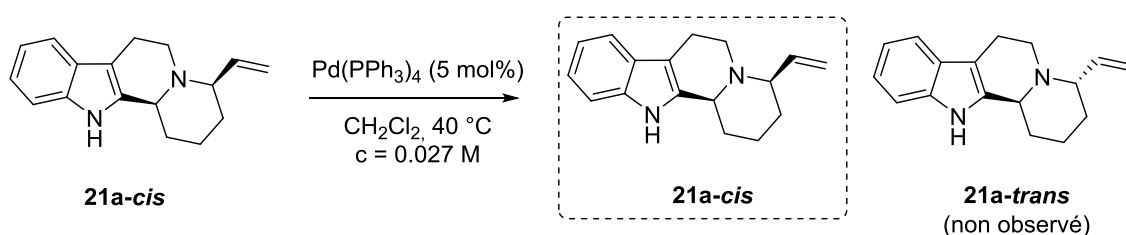


Schéma 76

Nous avons ensuite étudié le rôle du DMBA dans la réaction. Précédemment, nous avons émis l'hypothèse que celui-ci joue un rôle bivalent de piègeur d'allyle et d'acide dans le procédé de cyclisation développé.

Afin de confirmer cette hypothèse, le composé **22a**, possédant une fonction amine secondaire libre, a été soumis aux conditions réactionnelles de cyclisation en l'absence de DMBA. Nous n'avons alors pas observé la formation du composé **12a** (Schéma 77, éq. 1). Cependant, en reproduisant les mêmes conditions opératoires et en présence de trois équivalents de DMBA, nous avons obtenu le composé **21a** avec 75% de rendement (Schéma 77, éq. 2).

Ces résultats sont très semblables à ceux obtenus précédemment, en partant de la tétrahydro- β -carboline *N*-allylée **1aa** et mettent en lumière que la présence de DMBA est indispensable à la réaction. Cela confirme que ce réactif est impliqué dans la génération d'une espèce active de Pd(II), indispensable pour initier la réaction d'addition nucléophile de l'amine secondaire sur la fonction allène.

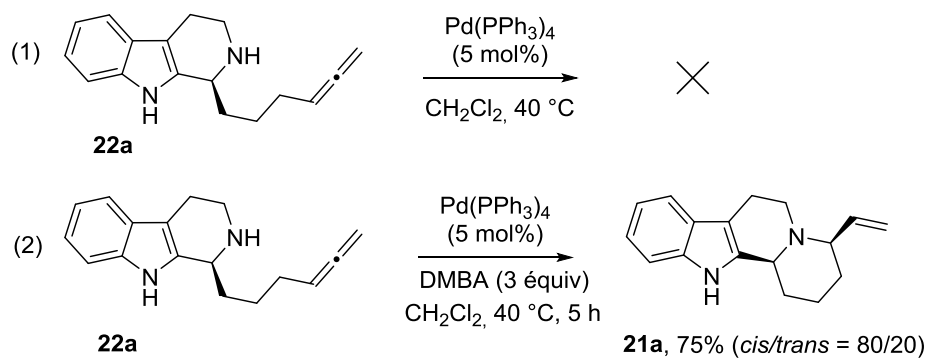


Schéma 77

Lorsque nous avons appliqué les conditions réactionnelles optimisées de déprotection/cyclisation aux tétrahydro- β -carbolines **1**, nous avons constaté, par analyse RMN, la formation unique de l'espèce di-allylée de DMBA en fin de réaction, en accord avec les observations initialement faites par Guibé.⁸⁸ Cette observation nous a permis de penser que 0.5 équivalent de DMBA pourrait suffire au procédé de déprotection de la fonction amine. En ajoutant 0.05 équivalent de DMBA, afin de promouvoir l'étape de cyclisation, soit un total de 0.55 équivalent, nous avons observé la formation des deux diastéréomères de **21a** avec un rendement et une diastéréosélectivité similaires aux résultats précédents.

Ceci montre qu'une quantité catalytique de DMBA est suffisante pour l'étape de la cyclisation.

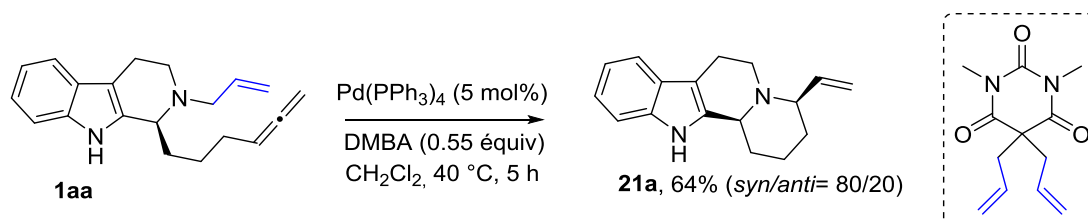


Schéma 78

Nous avons poursuivi notre étude concernant le rôle et l'implication du DMBA, par des études de deutération. À partir des tétrahydro- β -carbolines **1aa** ou **22a**, en présence de trois équivalents de DMBA deutéré,⁹⁸ nous avons observé la formation des deux diastéréomères de l'indoloquinolizidine **21a** attendue, avec un taux de deutération de 40% sur la position vinylique (Schéma 79). Ce faible taux d'incorporation est dû à un phénomène d'échange entre les protons échangeables portés par **1aa** ou **22a** et le DMBA deutéré. Ce résultat permet toutefois de mettre en évidence que le DMBA joue un rôle de donneur de proton dans le processus de cyclisation.

⁹⁸ Le DMBA deutéré a été préparé, en faisant réagir du DMBA dans de l'eau deutérée, pendant une heure à reflux.

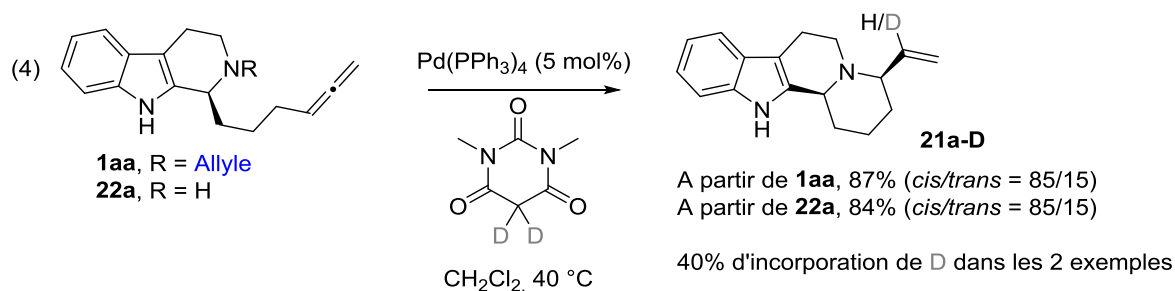


Schéma 79

Ainsi, ces études mécanistiques mettent en évidence que la réaction tandem de déprotection/cyclisation palladocatalysée que nous avons développée met en jeu un mécanisme faisant intervenir deux cycles catalytiques combinés, correspondant à chacune des étapes de ce procédé, dans lesquels le Pd(0) et le DMBA sont tous deux impliqués. Dans ces deux cycles catalytiques, nous avons la confirmation que le DMBA est impliqué comme (Schéma 80) :

- Piégeur d'allyle
- Donneur de proton

Sur la base des travaux de Trost et de nos études mécanistiques, nous sommes à présent en mesure de proposer le mécanisme réactionnel suivant :

Le premier cycle catalytique (cycle A) est un cycle classique de la déprotection palladocatalysée d'une fonction amine protégée par un allyle.^{91, 99} Le second (cycle B), quant à lui, permet de rationaliser l'addition nucléophile de l'amine secondaire déprotégée sur la fonction allène.^{77, 78, 100}

Au cours du premier cycle catalytique, la tétrahydro-β-carboline **1** réagit avec Pd(0), de manière à générer le π-allyle **i** qui est piégé par le DMBA, ce qui conduit à l'intermédiaire **22**. Par la suite, l'espèce mono-allylée de DMBA **31** joue également le rôle de piégeur d'allyle puisque nous avons constaté en fin de réaction la présence majoritairement de DMBA di-allylé dans le brut réactionnel.

Le second cycle catalytique est initié par la réaction entre le Pd(0) et le DMBA, qui joue ici le rôle de donneur de proton, de manière à générer l'hydrure de Pd **iii**. Cette espèce réagit avec la fonction allène de l'intermédiaire **22**, *via* une hydropalladation, conduisant à la formation de l'intermédiaire π-allyle **iv**. Cet intermédiaire subit ensuite l'addition nucléophile de l'amine secondaire *via* un mode de cyclisation 6-*exo* dans le mécanisme présenté. Cette addition intramoléculaire permet la formation de l'indoloquinolizidine **21** attendue et la régénération du DMBA et du Pd(0).

⁹⁹ Greene, T. H.; Wuts, P. G. M. *Protective groups in organic synthesis*; 4 ed.; John Wiley & Sons: Hoboken, New-Jersey, 2007.

¹⁰⁰ Zimmer, R.; Dinesh, C. U.; Nandanan, E.; Khan, F. A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3067-3125.

C'est à partir de cet intermédiaire **iv** que nous pouvons expliquer la formation du sous-produit observé **23** dans les premières optimisations, résultant d'une addition intermoléculaire favorisée dans des conditions de concentration élevée et/ou lorsque la réaction est difficile à réaliser.

La régio-, la chimio- et la diastéréosélectivité observées s'expliquent par une balance subtile entre la réaction inter- et intramoléculaire et la concentration du milieu réactionnel.

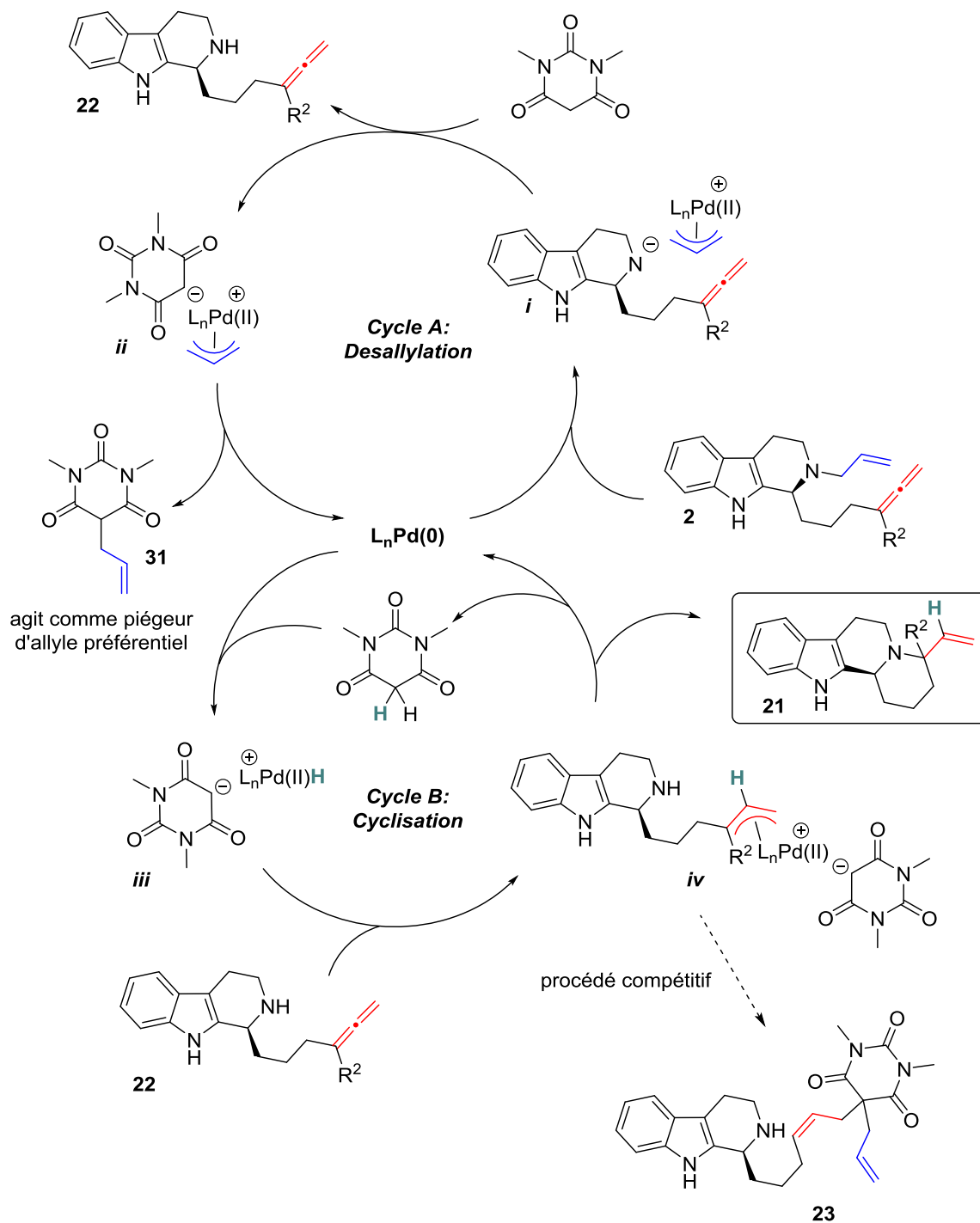


Schéma 80

Les composés résultants d'une cyclisation 5-*exo* ou 7-*endo* sont obtenus de la même manière à partir des intermédiaires **iv**, par piégeage régiosélectif intramoléculaire du π -allyle correspondant (Schéma 81).

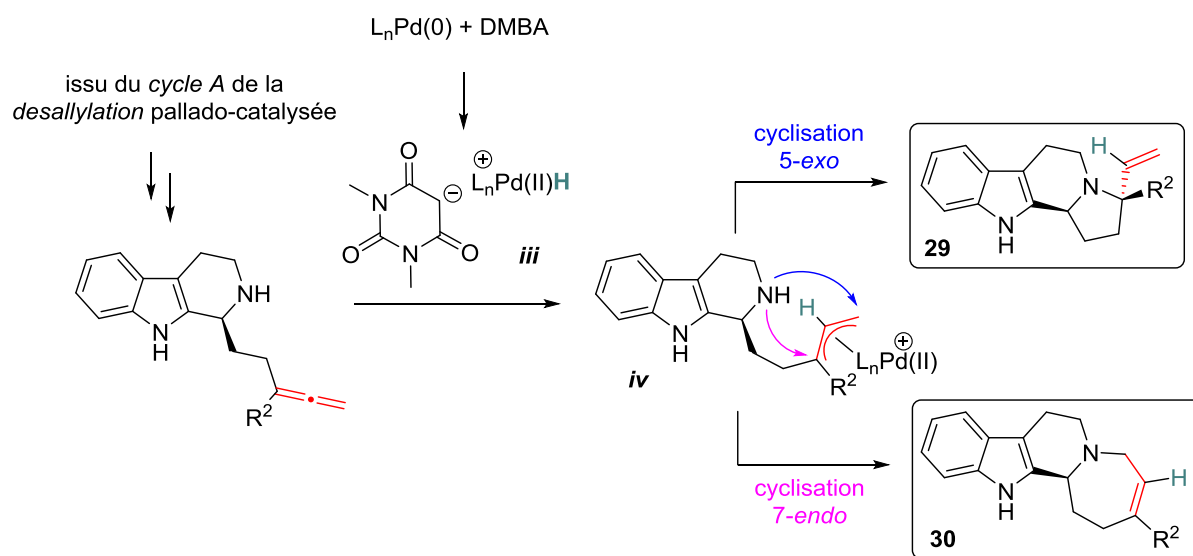


Schéma 81

III. Conclusion

L'étude de l'étendue de cette réaction tandem de déprotection/cyclisation palladocatalysée sur les tétrahydro- β -carbolines énantiorenrichies **1**, nous a permis d'accéder à une riche diversité structurale. En effet, selon le schéma de substitution de l'allène et de la longueur de la chaîne aliphatique, différents modes de cyclisation ont été observés. Ainsi des composés tétracycliques indoliques énantiorenrichis présentant un cycle D à 5, 6 ou 7 chaînons ont été obtenus, avec de bonnes diastéréosélectivités. Ces composés résultent d'une réaction palladocatalysée faisant intervenir la catalyse tandem de type « self relay », c'est-à-dire où le palladium catalyse deux étapes successives dans un seul pot (Schéma 82).¹⁰¹

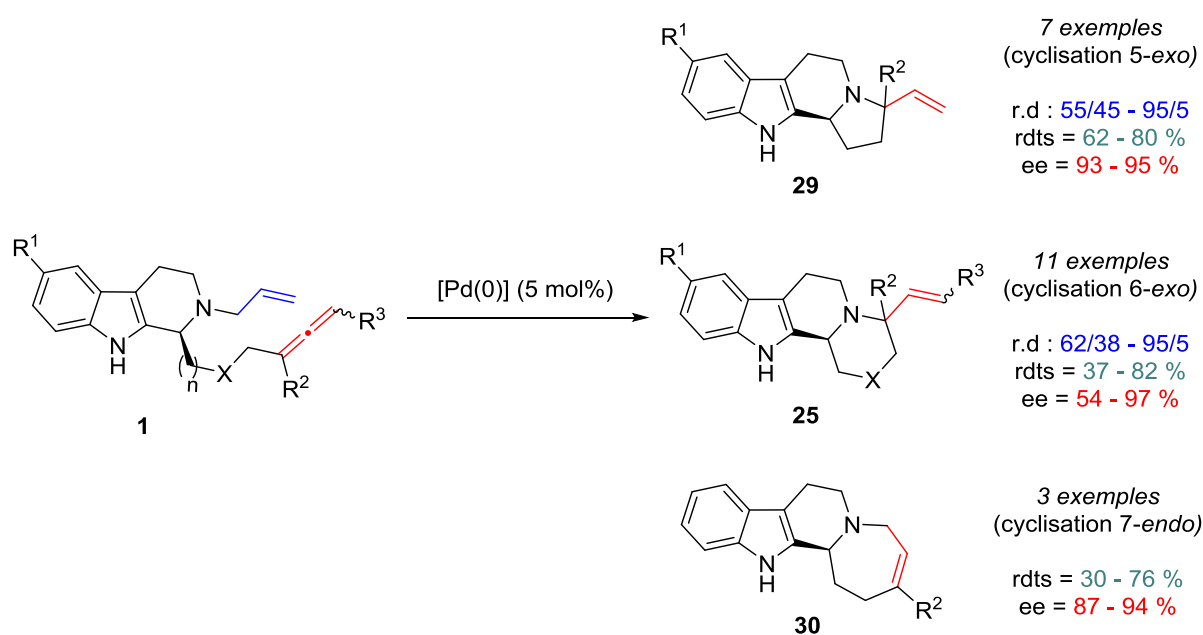


Schéma 82

Dans la suite de ce manuscrit, nous allons tenter de valoriser les tétrahydro- β -carbolines énantiopures synthétisées au chapitre 1, en cherchant de nouvelles réactivités sur des fonctions insaturées. C'est pourquoi, nous avons focalisé notre attention vers la catalyse homogène à l'or, puisque les complexes d'Au(I) sont connus dans la littérature pour être réactifs vis-à-vis d'insaturations de type allène ou encore alcyne et de permettre une variété de réactions catalytiques.

¹⁰¹ (a) Fogg, D. E.; dos Santos, E. N. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365-2379. (b) Wasilke, J.-C.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001-1020. (c) Patil, N. T.; Shinde, V. S.; Gajula, B. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 211-224.

Chap. 3 : Composés indoliques polycycliques obtenus par réactions aurocatalysées sur des alcynes ou allènes

Dans le cadre de notre stratégie générale d'accès à des composés indoliques polycycliques chiraux et après avoir, dans un premier temps, utilisé le Pd(0) pour catalyser des réactions de fermeture de cycle, nous allons à présent nous tourner vers l'utilisation de complexes d'Au(I). Ces complexes devraient être en mesure de promouvoir des réactions de cyclisation sur les tétrahydro- β -carbolines énantiopures possédant une fonction allène, synthétisées au chapitre 1, et sur des tétrahydro- β -carbolines possédant une fonction alcyne qui seront préparées de manière similaire par organocatalyse (Schéma 83).

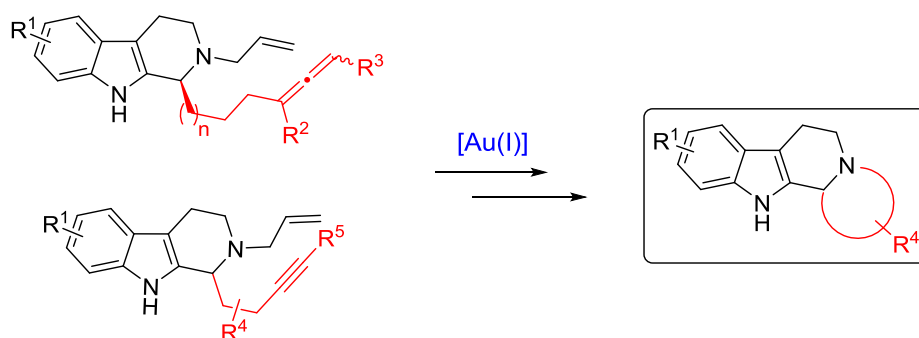
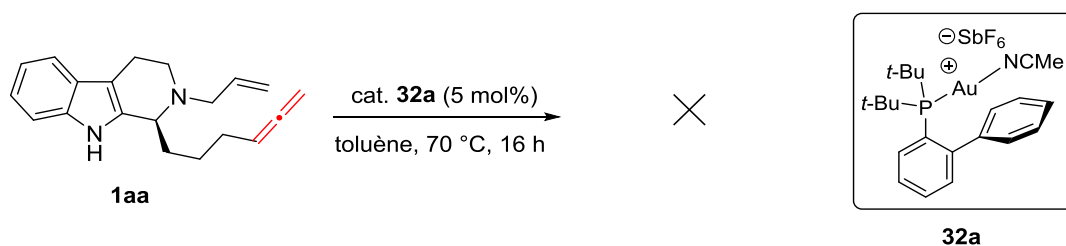


Schéma 83

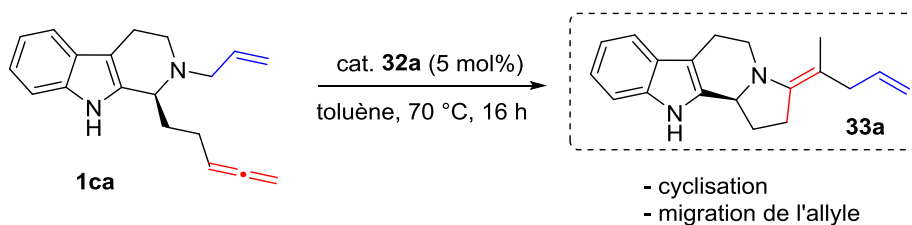
I. Contexte et résultat préliminaire

Dans le but de mettre en évidence de nouvelles réactivités, nous avons souhaité valoriser les tétrahydro- β -carbolines précédemment synthétisées, fonctionnalisées par un allène sur leur chaîne aliphatique, en présence de complexes d'Au(I).

Pour cela, nous avons mis en réaction le composé **1aa** en présence du catalyseur d'Echavarren **32a**, une source d'Au(I) stable et commercialement disponible. Après une nuit d'agitation à 70 °C dans le toluène, nous avons constaté que notre tétrahydro- β -carboline **1aa** n'avait pas été modifiée (Schéma 84).



Dans les mêmes conditions réactionnelles que l'essai précédent, le substrat **1ca** possédant une chaîne aliphatique plus courte, a formé un unique produit **33a** (Schéma 85). Par différentes analyses RMN 1D, 2D et HRMS, nous avons déterminé la structure de ce composé et avons constaté que la formation de ce composé résulte à la fois d'une réaction de cyclisation et d'un transfert du groupement allyle de l'amine secondaire vers la fonction allène.



Avant de commencer l'étude approfondie de cette réactivité, nous avons effectué une recherche bibliographique afin d'évaluer l'état de l'art concernant les réactions aurocatalysées d'hydroamination et de carboaddition sur des fonctions insaturées, afin d'être capable de comprendre au mieux la réactivité observée sur le composé **1ca**.

II. Bibliographie : Réactions aurocatalysées d'hydroamination et de carboaddition

1. Réactions d'hydroamination aurocatalysées

Le caractère π -acide de Lewis des complexes d'Au(I) a été utilisé pour effectuer de nombreuses activations électrophiles d'insaturations.¹⁰² Entre autres, les complexes d'Au(I) sont

¹⁰² (a) Hashmi, A. S. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180-3211. (b) Krause, N.; Winter, C. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994-2009. (c) Li, Z.; Brouwer, C.; He, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3239-3265.

connus pour promouvoir des réactions d'hydroamination d'allènes ou d'alcyne,^{103, 104} permettant notamment de réaliser la synthèse de totale de produits naturels.¹⁰⁵

a. Réactions d'hydroamination d'allènes aurocatalysées

Hashmi a rapporté un exemple d'hydroamination intramoléculaire aurocatalysée impliquant des dérivés de l'aniline.¹⁰⁶ L'article décrit l'utilisation d'un pré-catalyseur d'Au(I) portant un ligand carbénique, en présence d'un sel d'argent qui permet de former l'espèce active d'Au(I), suffisamment électrophile pour réaliser la réaction. Cette réaction fait intervenir un mode de fermeture de cycle de type 7-*exo* sur des dérivés de l'aniline *ortho*-substitués par une chaîne aliphatique fonctionnalisée par un allène (Schéma 86). Cette méthodologie tolère un large panel de substituants sur le noyau aromatique et des substituants de type alkyle sur la fonction allène.

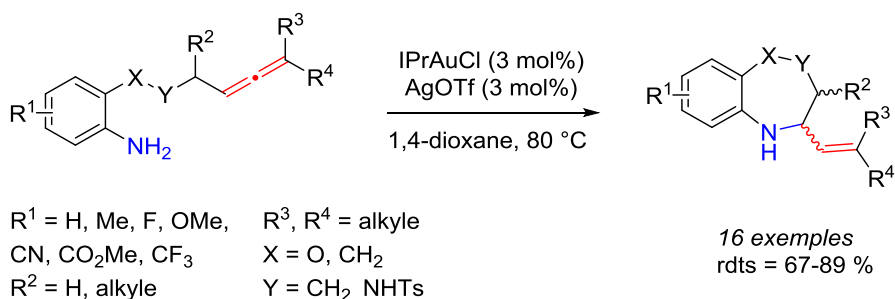


Schéma 86

L'équipe de Widenhoefer a utilisé un complexe d'Au(I) pour la cyclisation d'amines protégées par un carbamate, fortement électroattracteur, sur une fonction allène *via* un mode de cyclisation de type 5-*exo*.^{104d}

Des versions asymétriques ont ensuite été décrites à partir de 2007 avec différents systèmes catalytiques impliquant les ligands **L**₁, **L**₂ et **L**₃ (Schéma 87).^{104c, e, f} Des complexes bimétalliques chiraux d'Au(I) ou des complexes d'or possédant un phosphate chiral dérivé du BINOL **L**₃ comme contre-ion

¹⁰³ (a) Huang, L.; Arndt, M.; Gooßen, K.; Heydt, H.; Gooßen, L. J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2596-2697. (b) Müller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795-3892.

¹⁰⁴ (a) Widenhoefer, R. A.; Han, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *20*, 4555-4563. (b) Zhang, Z.; Liu, C.; Kinder, R. E.; Han, X.; Qian, H.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9066-9073. (c) Zhang, Z.; Bender, C. F.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2887-2889. (d) Widenhoefer, R. A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5382-5391. (e) LaLonde, R. L.; Sherry, B. D.; Kang, E. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2452-2453. (f) Hamilton, G. L.; Kang, E. J.; Mba, M.; Toste, F. D. *Science* **2007**, *317*, 496-499. (g) Wang, Z. J.; Benitez, D.; Tkatchouk, E.; Goddard, W. A., III; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13064-13071. (h) Lalonde, R. L.; Wang, J. Z.; Mba, M.; Lackner, A. D.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 598-601.

¹⁰⁵ Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448-2462.

¹⁰⁶ Pflästerer, D.; Dolbundalchok, P.; Rafique, S.; Rudolph, M.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1383-1393.

ont été utilisés. Dans le cas du système catalytique impliquant un contre-ion chiral avec le ligand **L**₃, des excès énantiomériques atteignant 99% ont été obtenus.

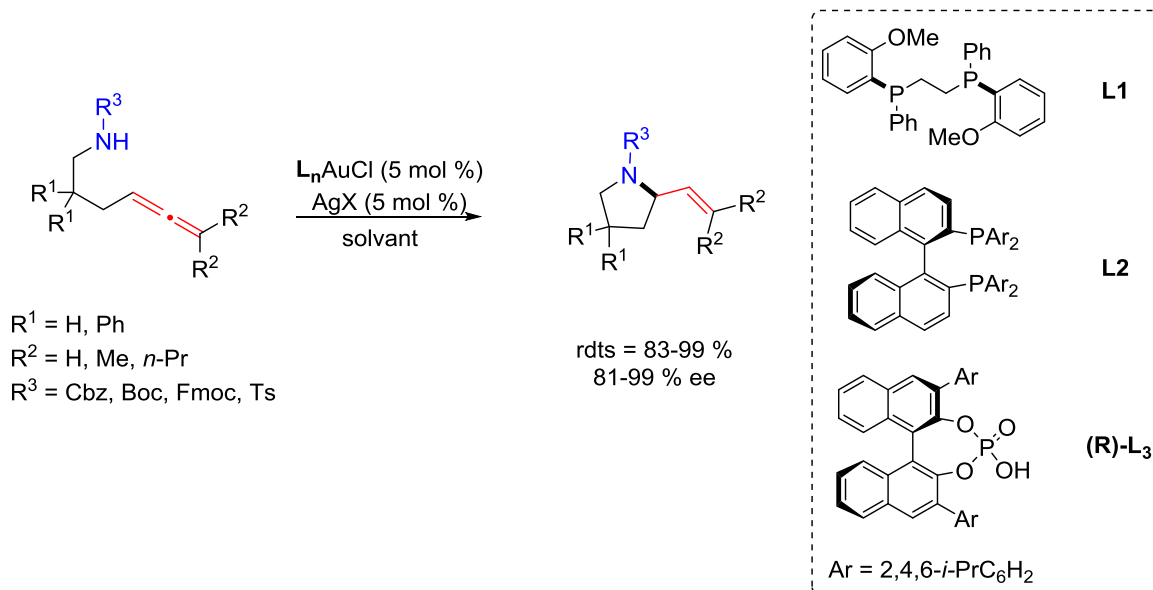


Schéma 87

b. Réactions d'hydroamination d'alcynes aurocatalysées

Des réactions d'hydroamination intramoléculaires aurocatalysées d'amines aliphatiques ou aromatiques portant une fonction alcyne ont été également rapportées. Le groupe de Liu en a décrit un exemple en 2010 sur des aryles substitués par une amine secondaire cyclique et portant une fonction alcyne en position *ortho* de ce premier substituant, permettant l'accès à des sels d'isoquinoliziniums après oxydation spontanée finale (Schéma 88).¹⁰⁷ Il est à noter qu'une quantité stœchiométrique de sel d'argent est nécessaire ici, d'une part pour générer l'espèce active d'Au(I) et d'autre part pour générer le sel d'isoquinolizinium final, en jouant le rôle de contre-ion à l'ion iminium formé.

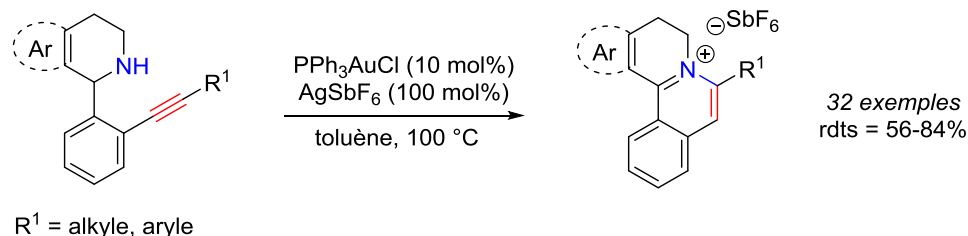


Schéma 88

¹⁰⁷ Liu, F.; Ding, X.; Zhang, L.; Zhou, Y.; Zhao, L.; Jiang, H.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5810-5820.

Bandini a également décrit un exemple d'hydroamination d'alcynes par une voie de synthèse élégante.¹⁰⁸ Cette méthodologie permet l'accès à des composés indoliques tricycliques. La réaction d'hydroamination d'une amine secondaire sur une fonction alcyne disubstituée, conduisant à **i** par une fermeture de cycle 5-*endo*, est catalysée par un complexe bimétallique chiral d'Au(I). Après l'étape de protodéauration, le complexe bimétallique se coordine à la double liaison, formant **ii**, facilitant alors la réaction d'hydroalkoxylation qui permet de générer le composé tricyclique final désiré (Schéma 89). Il est à noter que les composés sont isolés avec d'excellents excès énantiomériques.

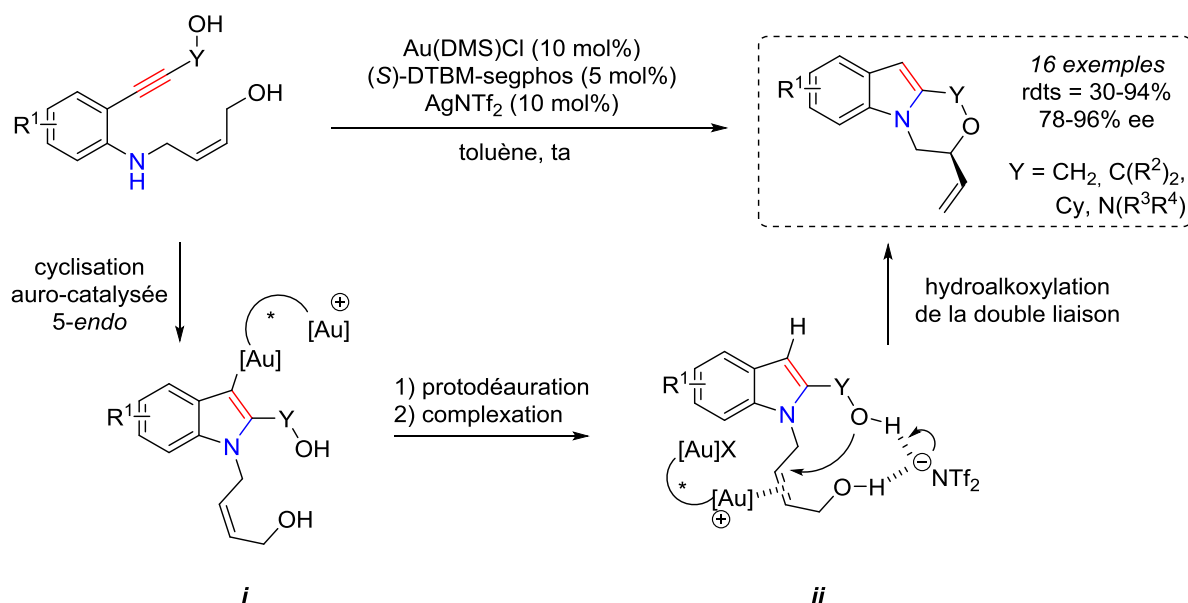


Schéma 89

Afin d'illustrer davantage l'importance de la réaction d'hydroamination intramoléculaire aurocatalysée, le groupe de Gouault a utilisé cette réaction pour réaliser la synthèse totale de la (-)-épimyrtine,¹⁰⁹ un produit naturel qui possède des propriétés anticancéreuses, antibactériennes, antivirales et antiinflammatoires.

Pour cela, la *N*-Boc D-alanine a été utilisée comme substrat de départ, pour la synthèse du composé possédant une fonction alcyne. Celui-ci a été soumis à un complexe d'Au(I) et cela a permis de former un cycle à 6 chaînons par une réaction d'hydroamination. Le composé cyclique obtenu a ensuite été fonctionnalisé de manière à obtenir le produit naturel désiré (Schéma 90).

¹⁰⁸ Chiarucci, M. ; Mocci, R. ; Syntrivani, L. D. ; Cera, G. ; Mazzanti, A. ; Bandini, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 10850-10853.

¹⁰⁹ Trinh, T. T. H.; Nguyen, K. H.; de Aguiar Amaral, P.; Gouault, N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2042-2047.

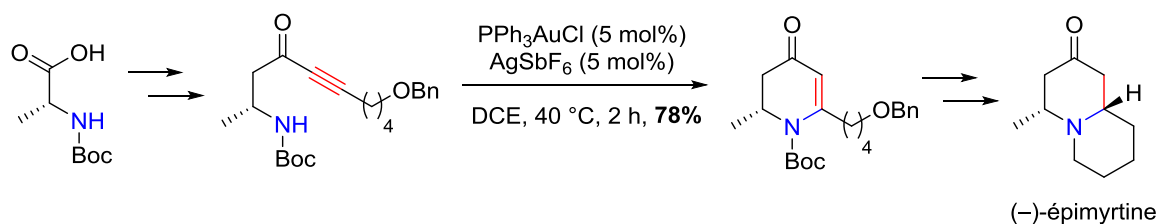


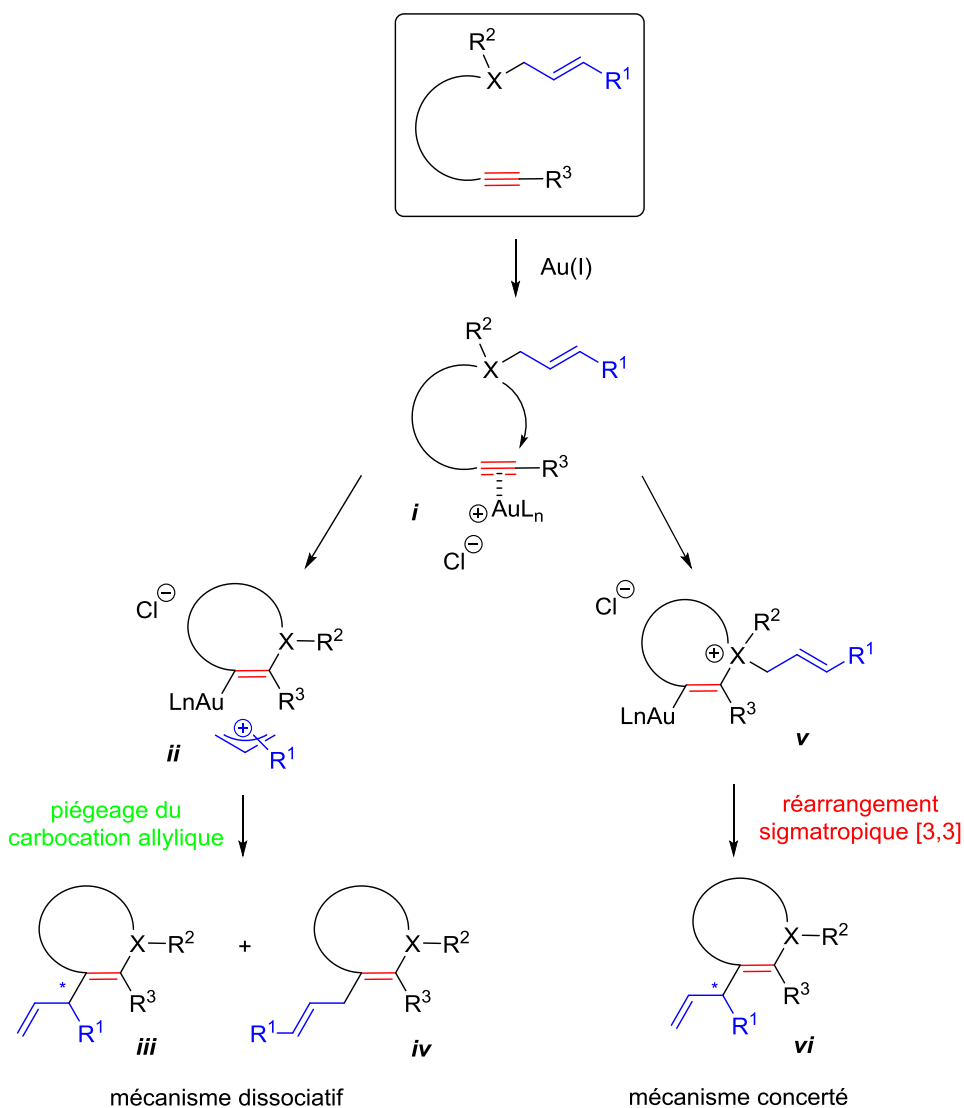
Schéma 90

2. Réactions aurocatalysées de carboaddition avec le transfert d'un groupement allylique ou alkyle

Les différents exemples que nous allons présenter permettent de faire une analyse qu'il est nécessaire de présenter préalablement, pour une meilleure compréhension de la réaction que nous allons ensuite étudier. Toutefois, il semble qu'aucun précédent bibliographique ne soit connu concernant le transfert d'allyle sur une fonction allène.

La réaction aurocatalysée de carboaddition avec transfert d'allyle sur une fonction alcyne est connue et peut emprunter deux voies différentes : un mécanisme intramoléculaire concerté ou intermoléculaire dissociatif (*Schéma 91*). Quelle que soit la voie réactionnelle empruntée, le substrat alcynique est initialement mis en réaction avec un complexe activé d' Au(I) qui vient activer la triple liaison, afin de permettre l'addition nucléophile de l'hétéroatome sur celle-ci, générant l'espèce *i*. Deux voies sont ensuite possibles :

- La première passe par le carbocation allylique *ii*. Le piégeage de celui-ci peut ensuite générer une espèce allylique branchée *iii* ou linéaire *iv*. Cependant, le piégeage peut être régiosélectif, comme dans l'exemple de Toste que nous présenterons (*Schéma 91*). Cette voie traduit le passage par un mécanisme intermoléculaire dissociatif.
- L'autre voie décrite passe par l'intermédiaire ammonium *v* avec le complexe d'or en position vinylique et en *trans* de l'hétéroatome. *v* subit ensuite un réarrangement sigmatropique [3,3] conduisant au composé *vi*. Cette voie illustre le passage par un mécanisme concerté.



a. Réactions de carboaddition faisant intervenir le transfert d'un groupement allylique

De manière étroitement liée à la réactivité que nous allons développer dans ce chapitre, des réactions de cyclisation aurocatalysées sur une fonction alcyne, avec un transfert concomitant d'allyle (R^2) sont connues dans la littérature. Ces réactions mettent en jeu des composés *N*-allylés (carboamination) ou *O*-allylés (carboalkoxylation) et mènent à la formation des composés substitués par un groupement allylique linéaire et/ou branché (Schéma 92).

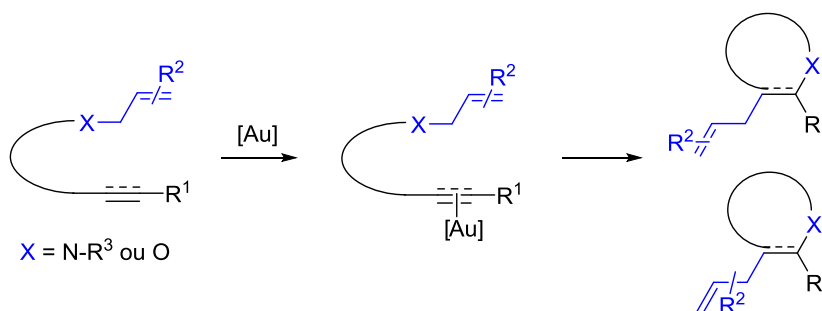


Schéma 92

• Les carboaminations

En 2007, Gagosz a rapporté une voie d'accès à des pyrroles fonctionnalisés par carboamination intramoléculaire aurocatalysée impliquant un transfert d'allyle.¹¹⁰ La réaction fait intervenir un réarrangement sigmatropique [3,3] de type aza-Claisen permettant d'expliquer la régiosélectivité totale qui est observée (*Schéma 93*). En effet, partant d'une amine tertiaire substituée par un groupement allylique linéaire, le pyrrole obtenu est substitué par un groupement allylique branché. De plus, afin de confirmer le mécanisme proposé, une expérience croisée a été effectuée et a permis de prouver que le mécanisme est concerté et passe par un réarrangement d'aza-Claisen.

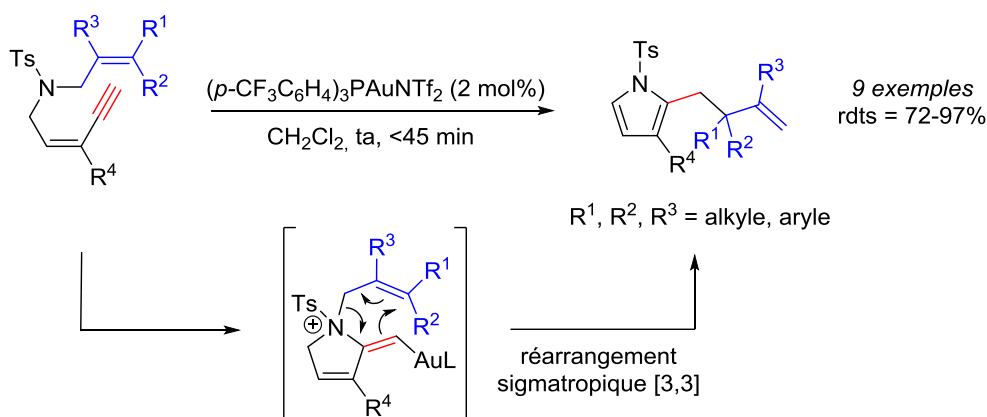


Schéma 93

Gagosz a étendu cette réactivité à des éthers allyliques de manière à avoir accès à des furanes fonctionnalisés dans les mêmes conditions réactionnelles décrites précédemment (*Schéma 93*).¹¹¹ Il a également montré dans cet article que le mécanisme intervenant est à nouveau concerté.

Plus récemment, Waldmann a développé un accès à des complexes carbéniques d'Au(I) faisant intervenir une réaction de carboamination avec un transfert concomitant d'allyle pour former

¹¹⁰ Istrate, F. M.; Gagosz, F. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3181-3184.

¹¹¹ Istrate, F. M.; Gagosz, F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 878-885.

le ligand.¹¹² La voie d'accès à ces composés passe tout d'abord par une réaction aurocatalysée de carboamination 5-*endo*-dig, avec transfert concomitant du groupement allylique selon un mécanisme concerté, conduisant à l'intermédiaire *i*. Une migration [1,2] du groupement silylé intervient ensuite sur *i* de manière à générer le ligand carbénique coordonné à l'or (Schéma 94). L'utilisation d'une quantité stœchiométrique du complexe d'or est nécessaire ici. Cette réaction tolère des cycles aromatiques de type indole ou aryle.

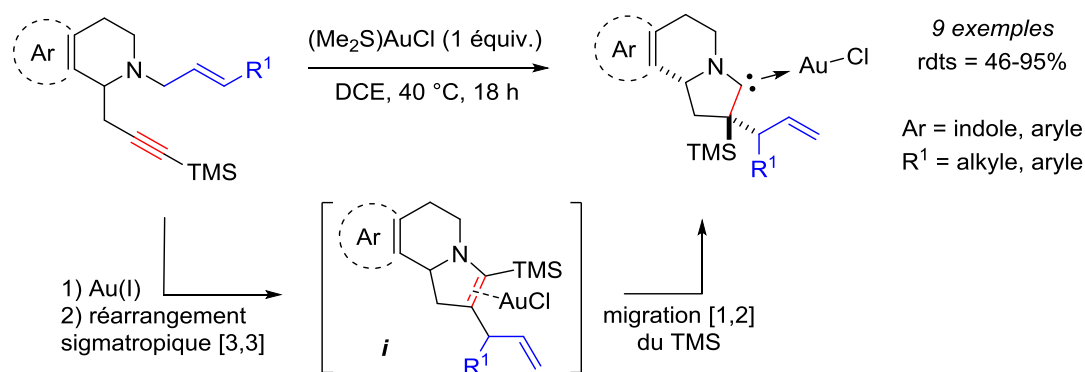


Schéma 94

Enfin, un dernier exemple de carboamination avec transfert d'un groupement allylique a été rapporté par Majumdar, qui utilise de l'Au(III) comme catalyseur.¹¹³ La réaction s'effectue sur des composés aromatiques portant un groupement phénylacétylène et une amine tertiaire substituée par un allyle linéaire. La réactivité observée et le mécanisme réactionnel proposés sont en accord avec ce qui a été observé précédemment avec des complexes d'Au(I). Des dérivés indoliques sont obtenus avec de très bons rendements *via* un réarrangement sigmatropique [3,3] de type aza-Claisen (Schéma 95).

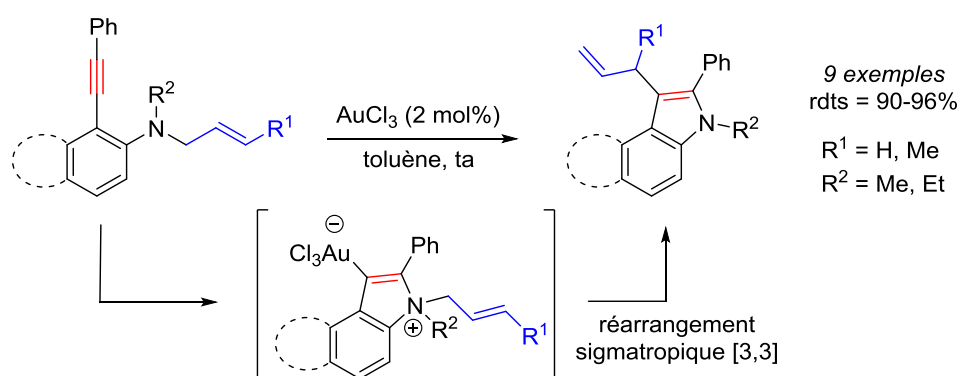


Schéma 95

¹¹² Kolundžić, F.; Murali, A.; Pérez-Galán, P.; Bauer, J. O.; Strohmman, C.; Kumar, K.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 8122-8126.

¹¹³ Majumdar, K. C.; Hazra, S.; Roy, B. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6697-6701.

• Les carboalkoxylations

Les réactions de carboaddition faisant intervenir le transfert d'un groupement allylique peuvent être élargies aux carboalkoxylations, obtenues avec des substrats *O*-allylés.

En 2009, Toste a rapporté une méthodologie faisant intervenir une réaction de carboalkoxylation avec transfert concomitant d'allyle sur une fonction alcyne vrai.¹¹⁴ Pour cela, des aryles possédant un substituant éther allylique sont mis en réaction en présence d'un complexe chiral bimétallique d'Au(I), activé par le sel d'argent AgSbF₆, permettant l'accès à des composés benzopyraniques avec des rendements variables et d'excellents excès énantiomériques (91-99%).

La réaction aurocatalysée permet la formation de l'intermédiaire carbénoïde d'Au *i*, par une migration [1,2] de l'ester propargylique (OPiv). *i* subit ensuite une attaque nucléophile de l'atome d'oxygène du groupement éther, soit une alkoxylation, qui conduit à l'intermédiaire *ii*, avec la présence du groupement allylique sous la forme d'un carbocation. Le piégeage intermoléculaire de ce carbocation permet d'accéder au composé benzopyranique correspondant (Schéma 96).

En s'appuyant sur des résultats expérimentaux, Toste a émis l'hypothèse que le mécanisme de la réaction passe par un intermédiaire carbocation allylique, selon un mécanisme de type dissociatif. Cependant, bien qu'un mélange de composés avec une fonction allyle linéaire et branchée pourrait être attendu, la régiosélectivité de la réaction est totale et en faveur du composé allylique linéaire. Toste émet l'hypothèse que l'encombrement du groupement allylique permet d'expliquer la régiosélectivité. En effet, partant du groupement diméthylallyle branché sur le produit de départ, la réaction conduit à l'obtention du benzopyrane substitué par le groupement diméthylallyle linéaire.

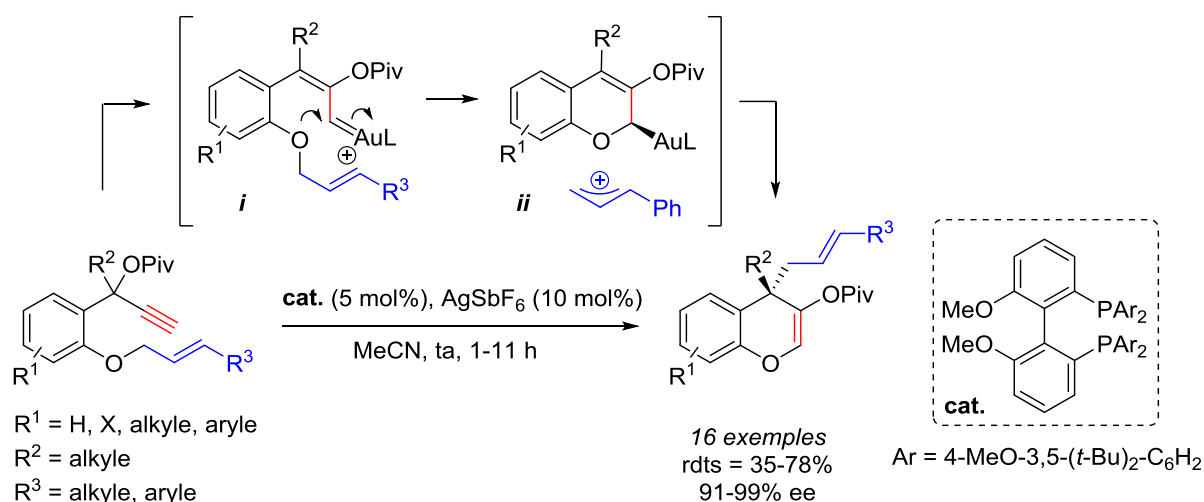


Schéma 96

¹¹⁴ Uemura, M.; Watson, I. D. G.; Katsukawa, M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3464-3465.

Un autre exemple rapporté par Hashmi met en évidence une autre réaction de carboalkoxylation avec transfert d'allyle concomitant sur des substrats aromatiques substitués par un éther allylique et un ynamide, en position *ortho* l'un de l'autre.¹¹⁵ A la différence des résultats observés par Toste (Schéma 96), Hashmi observe la formation d'un mélange de benzofuranes substitués par un groupement allylique linéaire ou branché, en partant d'un substrat de départ substitué par un cinnamyle. Dans ce cas, un ratio 54/46 est observé entre le composé linéaire et celui branché, mettant en évidence que le piégeage intermoléculaire du carbocation n'est pas régiosélectif. Ce résultat est en accord avec un mécanisme dissociatif (Schéma 97).

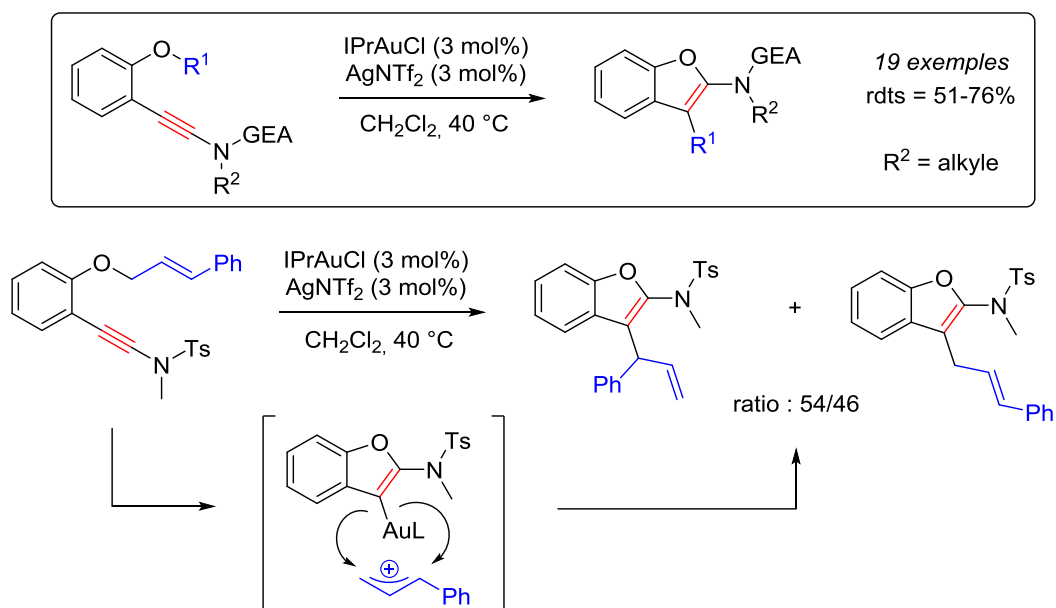


Schéma 97

Pour confirmer l'hypothèse précédente concernant le fait que le mécanisme proposé soit dissociatif, une expérience croisée a été effectuée. Les composés **A** et **B** ont été soumis aux conditions réactionnelles développées (Schéma 97) et trois composés ont été isolés, **A1** et **B1** issus de la réaction classique de carboalkoxylation avec transfert d'allyle, et le composé **AB** issu, quant à lui, de la réaction aurocatalysée avec transfert d'allyle croisé (Schéma 98). La présence d'un composé issu d'une réaction croisée est une preuve que le mécanisme est de type dissociatif et passe par la formation d'un carbocation, qui est ensuite piégé de manière intermoléculaire, sans régiosélectivité.

¹¹⁵ Blanco Jaimes, M. C.; Weingand, V.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12504-12511.

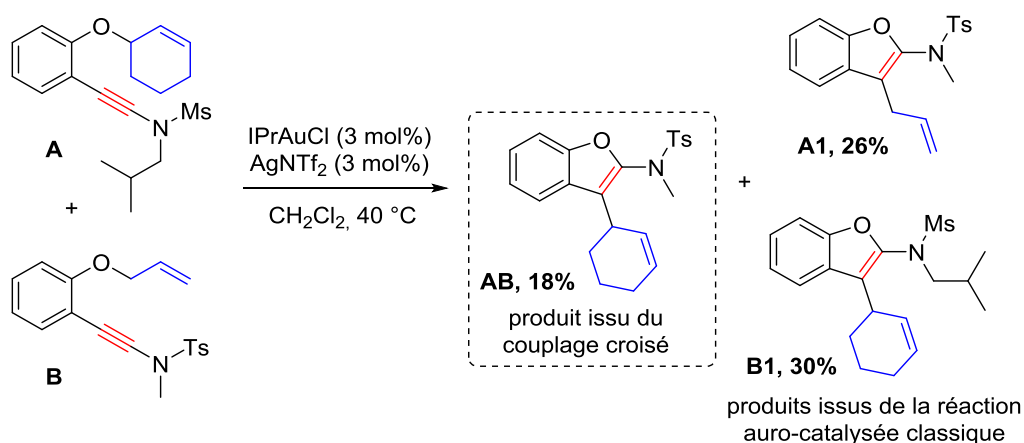


Schéma 98

Contrairement à l'exemple précédent faisant intervenir un mécanisme dissociatif lors de la réaction de carboalkoxylation avec transfert d'allyle menant à des dérivés benzofuranes (Schéma 97), Hashmi a rapporté la synthèse d'isochromènes à partir d'allyl-(*ortho*-alcynylphényl)-méthyl éthers par réaction d'alkoxylation avec transfert d'allyle qui, dans ce cas, intervient selon un mécanisme concerté (Schéma 99).¹¹⁶ La réaction d'alkoxylation d'alcyne est réalisée en utilisant un système catalytique composé d'un complexe d'Au(I) formé *in situ* par réaction entre SPhosAuCl et AgPF₆. Cette méthodologie tolère notamment des alcynes terminaux et un large panel de groupements allyliques.

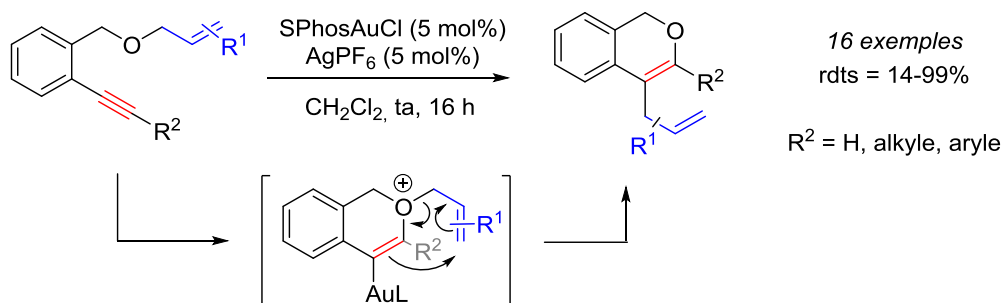


Schéma 99

b. Réactions de carboaddition faisant intervenir le transfert d'un groupement alkyle

Des réactions de carboalkoxylation et carbothiolation sur des fonctions alcynes ont également été décrites (Schéma 100).

¹¹⁶ Ackermann, M.; Bucher, J.; Rappold, M.; Graf, K.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 1786-1794.

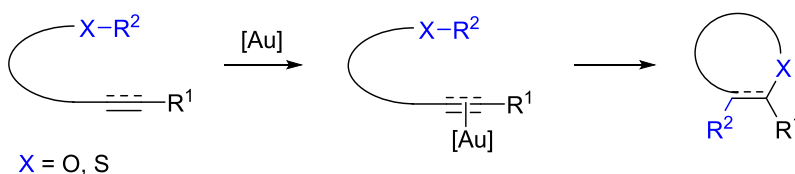


Schéma 100

• Les composés O-R²

Fürstner et Davies ont rapporté la formation d'une isochroménone par addition nucléophile catalysée à l'Au(I) sur une fonction alcyne portée par un noyau aromatique, substitué en position *ortho* par un dérivé d'ester benzylique, avec le transfert concomitant du groupement *para*-méthoxybenzyle (Schéma 101).¹¹⁷ Ce transfert intervient après l'alkoxylation de l'alcyne et résulte du piégeage du carbocation primaire, formé intermédiairement, par le complexe vinylique-Au. Le composé bicyclique est obtenu avec 98% de rendement, ce qui démontre l'efficacité de cette réaction.

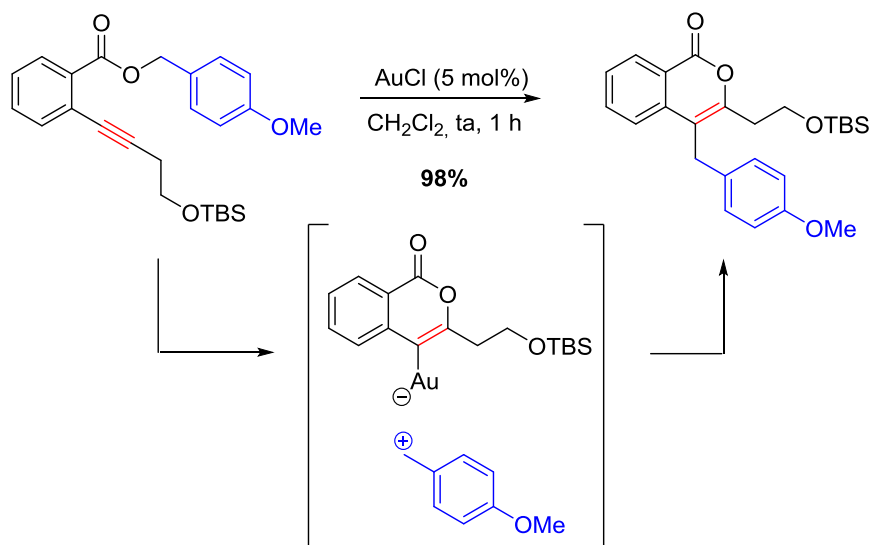


Schéma 101

• Les composés S-R²

Des benzothiophènes 2,3-disubstitués ont été synthétisés par une méthodologie de carbothiolation intramoléculaire aurocatalysée d'alcyne, développée par Yamamoto.¹¹⁸ Comme dans l'exemple précédent, pour le composé ester, la réaction passe par un intermédiaire vinylique d'Au

¹¹⁷ Fürstner, A.; Davies P. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3410-3449.

¹¹⁸ Nakamura, I.; Sato, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4473-4475.

qui piège le carbocation intermoléculairement afin d'accéder au benzothiophène correspondant (Schéma 102). De plus, Yamamoto a mis au point une réaction de carbothiolation mettant en jeu un substrat énantiopur dont l'information chirale sur le groupement alkyle est partiellement conservée au travers la réaction aurocatalysée.¹¹⁹

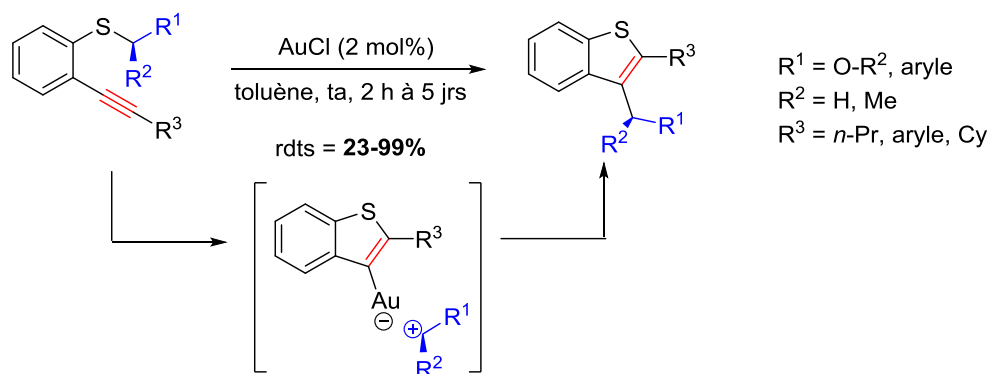


Schéma 102

D'autres exemples d'additions nucléophiles aurocatalysées avec création d'une liaison C-X et le transfert concomitant d'un groupement existent. Des groupements alkyles tertiaires¹²⁰ ou silylés¹²¹ peuvent notamment être transférés.

Dans cette présentation bibliographique sur les réactions aurocatalysées d'hydroamination et de carboaddition, nous avons constaté que les réactions de carboamination sur une fonction alcyne avec le transfert d'un groupement allyle font intervenir un mécanisme réactionnel concerté, passant par un réarrangement sigmatropique [3,3] de type aza-Claisen. Cependant, aucun précédent de ce type de réactivité n'a, à ce jour, été rapporté dans la littérature sur une fonction allène. Le résultat préliminaire obtenu semble donc constituer une réactivité intéressante à étudier et développer (Schéma 85).

¹¹⁹ Nakamura, I.; Sato, T.; Terada, M.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2649-2651.

¹²⁰ Sato, T.; Nakamura, I.; Terada, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 32, 5509-5512.

¹²¹ Nakamura, I.; Sato, T.; Terada, M.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4081-4083.

III. Réaction de cyclisation et transfert d'allyle sur une fonction allène catalysée par des complexes d'Au(I)

Après avoir étudié les réactions de cyclisation de tétrahydro- β -carboline par le Pd(0), nous avons tourné notre attention vers l'utilisation de complexes d'Au(I), suite à l'obtention d'un résultat préliminaire. L'analyse bibliographique effectuée montre l'originalité de la réactivité observée. Par conséquent, nous avons tenté de l'exploiter.

Des variations structurales au niveau du noyau indolique, de la fonction allène ou encore sur la nature du groupement allyle sont envisageables. En fonction du degré de substitution de la fonction allène ($R^3 = H$ ou $R^3 \neq H$), nous pourrions avoir accès à composés structuralement différents de part le type de fermeture de cycle et la position de la double liaison (*Schéma 103*).

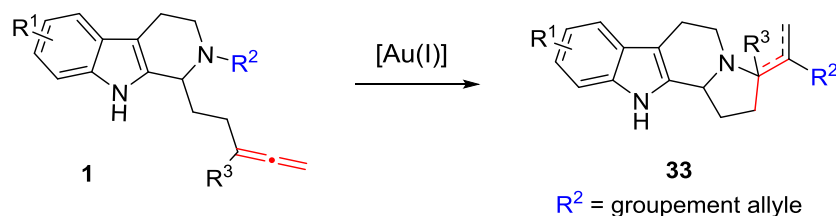


Schéma 103

1. Réaction de cyclisation sur des tétrahydro- β -carboline possédant une fonction allène monosubstituée

a. Mise au point des conditions réactionnelles

Nous avons commencé le travail d'optimisation des conditions réactionnelles sur la réaction permettant d'accéder au composé **33a**, à partir de la tétrahydro- β -carboline **1ca**. Pour cela, nous avons fait varier différents paramètres tels que :

- Le catalyseur d'Au(I)
- La charge catalytique
- La nature du solvant
- La température

Nous avons commencé cette étude en variant le catalyseur, en conservant une charge catalytique de 5 mol%, dans le toluène à 70 °C. L'utilisation du catalyseur d'Echavarren **32a**, qui avait mené au composé **33a** lors de notre essai préliminaire, a permis d'observer une conversion totale en

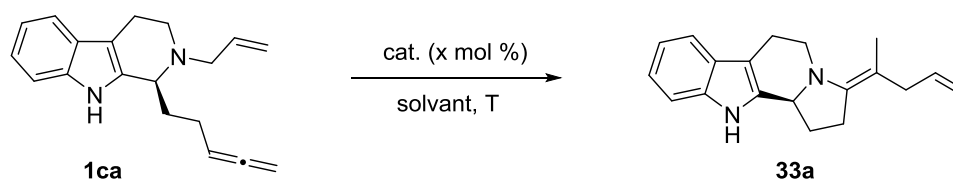
4 h de **1ca** en **33a**. Le composé tétracyclique a ainsi pu être isolé avec 88% de rendement (*entrée 1, Tableau 12*). L'utilisation d'un complexe d'or possédant un ligand carbénique **32b** n'a permis d'obtenir que 5% de conversion après 16 h de réaction (*entrée 2, Tableau 12*). Nous avons observé une conversion similaire en présence de $\text{PPh}_3\text{AuSbF}_6$ (*entrée 3, Tableau 12*). La présence d'un anion phosphate comme contre-ion du même complexe d'or a permis d'augmenter la conversion à 30% en produit désiré **33a** (*entrée 4, Tableau 12*). Enfin, une bonne conversion de 83% et un rendement isolé de 41% ont été obtenus avec l'anion NTf_2 comme contre-ion (*entrée 5, Tableau 12*).

En conservant le meilleur complexe d'or **32a**, à 5 mol%, nous avons ensuite varié le solvant utilisé, à 70 °C. L'utilisation de 1,2-dichloroéthane a conduit à une conversion de 70% et un rendement isolé de 42% (*entrée 6, Tableau 12*).

Nous avons ensuite varié la température de la réaction, en présence de 5 mol% de **32a** et dans le toluène. Nous avons constaté ici qu'une diminution de la température diminuait drastiquement la vitesse de la réaction, puisque la conversion n'a été totale ni à température ambiante, ni à 40 °C (*entrées 8 et 9, Tableau 12*).

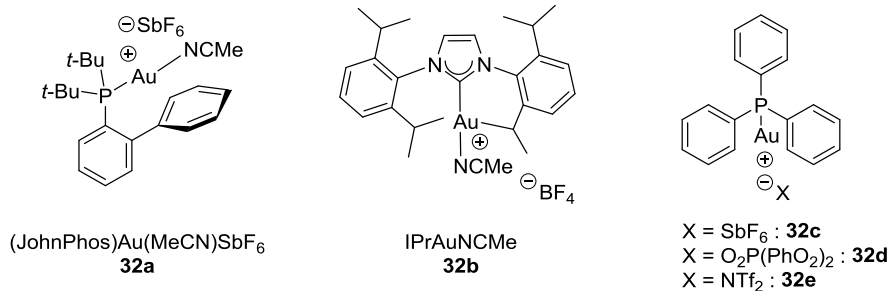
La diminution de la charge catalytique à 2 mol% de **32a** conduit à un excellent rendement isolé de 89% et une conversion totale après un temps de réaction de 6 h (*entrée 10, Tableau 12*).

Tableau 12



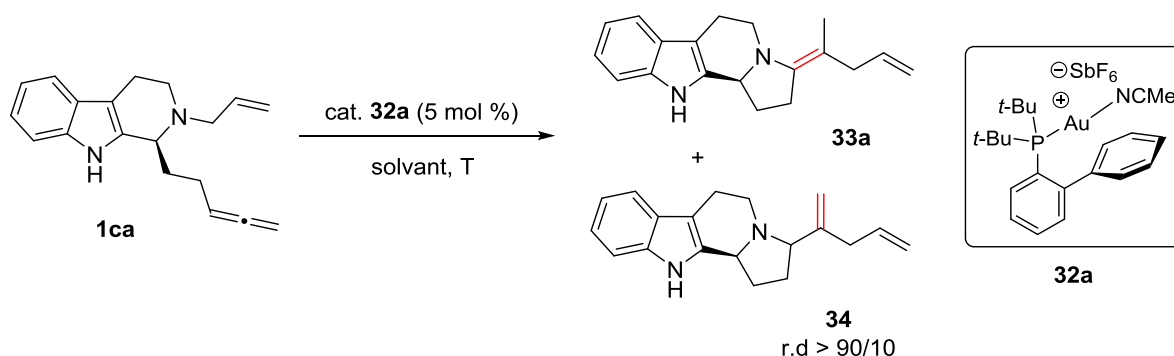
Entrée	Cat. (x mol%)	Solvant	T (°C)	Tps (h)	Conv. (%)	Rdt (%)
1	32a (5)	toluène	70	4	100	88
2	32b (5)	toluène	70	16	5	-
3	32c (5)	toluène	70	16	10	-
4	32d (5)	toluène	70	16	30	30
5	32e (5)	toluène	70	16	83	41
6	32a (5)	DCE	70	16	70	42
7	32a (5)	MeNO_2	70	2.5	100	48 ¹²²
8	32a (5)	toluène	40	15	80	n.d
9	32a (5)	toluène	ta	3	5	-
10	32a (2)	toluène	70	6	100	89

¹²² Le faible rendement observé s'explique par la formation d'un autre produit en mélange avec **33a** (voir *Tableau 13*).



Lorsque nous avons utilisé le nitrométhane comme solvant de la réaction nous avons observé un résultat inattendu. En effet, **33a** a été isolé avec seulement 48% de rendement accompagné du produit **34**, isolé avec 28% de rendement (*entrée 7, Tableau 12*). Ce composé diffère de **33a** par la position de la double liaison et il a été obtenu sous la forme d'un seul diastéréomère (r.d > 90/10).

Tableau 13



Entrée	Solvant	Constante diélectrique	T (°C)	Tps (h)	Ratio 33a/34
1	MeNO ₂	35.9	70	2.5	47/53
2	NMA	191.3	70	16	100/0
3	NMF	111.0	70	16	100/0
4	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₅	34.8	70	16	100/0
5	acétonitrile	37.5	70	16	100/0
6	MeNO ₂	35.9	40	16	19/81
7	MeNO ₂	35.9	30	16	27/73

Suite à l'observation du résultat initial, nous avons tenté d'optimiser les conditions réactionnelles permettant d'accéder au composé **34**. Initialement un ratio 47/53 a été observé dans le nitrométhane, à 70 °C, avec 5 mol% de **32a** (*entrée 1, Tableau 13*).

Le nitrométhane est un solvant particulièrement polaire, possédant une forte constante diélectrique. Suspectant que cette divergence de réactivité puisse provenir de cette forte polarité, nous avons étudié l'influence de solvants polaires sur cette réactivité. L'utilisation de solvants tels que le *N*-méthylacétamide (NMA) ou le *N*-méthylformamide (NMF), possédant une constante

diélectrique supérieure au nitrométhane (*entrées 2 et 3, Tableau 13*), n'a pas conduit au composé **34**, mais uniquement au produit **33a**. Le même résultat a été obtenu lorsque nous avons utilisé le *para*-nitrobenzène (*entrée 4, Tableau 13*) ou l'acétonitrile (*entrée 5, Tableau 13*).

En conservant le nitrométhane comme solvant, nous avons alors fait varier la température de la réaction. En réalisant la réaction à 40 °C, nous avons augmenté le ratio entre les deux composés à 19/81, en faveur de **34** (*entrée 6, Tableau 13*). Une diminution de la température de la température à 30 °C n'a en revanche pas permis d'améliorer la conversion en **34** (*entrée 7, Tableau 13*).

Au travers de cette étude, nous avons constaté que seules les réactions réalisées dans le nitrométhane conduisent à la formation du composé **34**. Cependant, nous n'avons pas tenté d'optimiser davantage la formation de ce composé.

b. Étude de l'étendue de la réaction

L'optimisation des conditions réactionnelles sur la tétrahydro- β -carboline **1ca** avait permis d'accéder à **33a** avec 88% de rendement, en présence de 2 mol% de **32a**, dans le toluène à 70 °C. L'application de ces conditions réactionnelles optimisées à des substrats substitués par un groupement méthoxy ou fluor en position 5 indolique a permis d'obtenir **33b** et **33c** avec 82 et 75% de rendement. Ces deux résultats montrent que la substitution du noyau indolique en position 5, par des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs, n'a que peu d'incidence sur la formation des composés tétracycliques correspondants. De la même manière, la tétrahydro- β -carboline **1cd**, substituée sur la position 6 du noyau indolique par un groupement électrodonneur méthoxy, a conduit à l'obtention du tétracycle **33d** avec 82% de rendement (*Schéma 104*).

Nous avons ensuite étudié le transfert de groupements allyliques substitués, tels qu'un groupement méthallyle ou cinnamyle. Pour cela, nous avons appliqué les mêmes conditions opératoires et nous avons observé la formation du composé **33e** avec un rendement de 86%, à partir de la tétrahydro- β -carboline substituée sur l'atome d'azote par un groupement méthallyle.

Il est à noter que certains composés ont été obtenus à partir des tétrahydro- β -carboline racémiques correspondantes. La synthèse des composés énantiopurs sera réalisée ultérieurement.

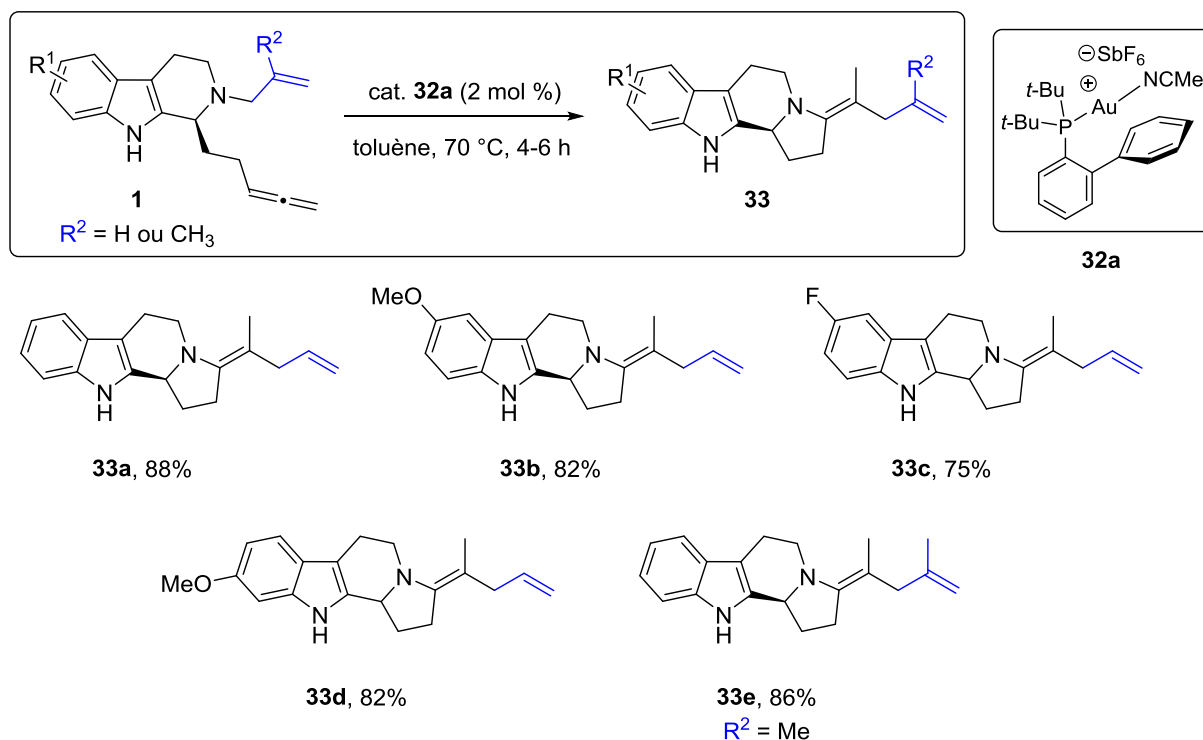


Schéma 104

La tétrahydro- β -carboline **1p** substituée par un groupement cinnamyle sur l'atome d'azote a conduit à la formation du composé tétracyclique **33f** avec un rendement de 48% et un rapport diastéréomérique de 87/13 (*Schéma 105*). Dans ce cas, la création d'un centre stéréogène additionnel semble d'ores et déjà indiquer un mécanisme réactionnel qui pourrait être concerté pour l'étape du transfert du cinnamyle. Il est à noter que la stéréochimie relative du composé **33f** n'a pas pu être déterminée à ce stade de l'étude.

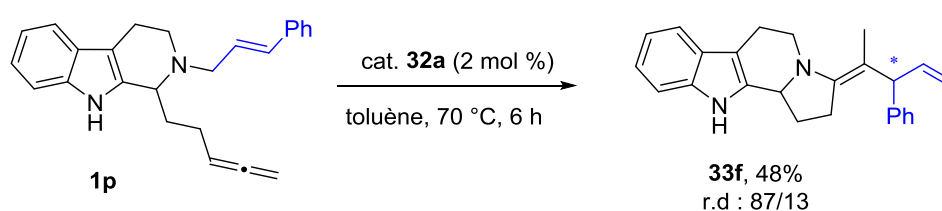
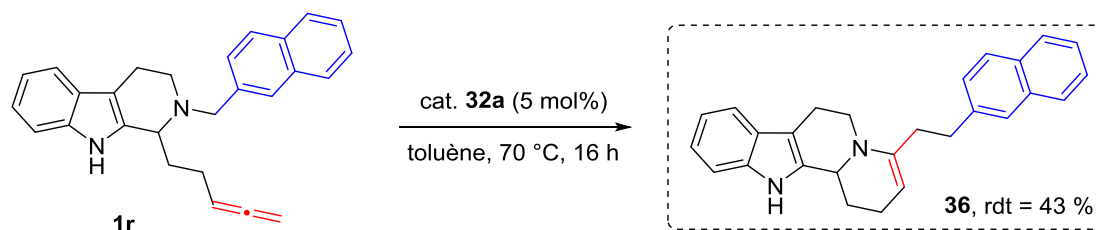


Schéma 105

Afin d'augmenter l'étendue de la réaction, nous avons soumis la tétrahydro- β -carboline **1r**, protégée par un groupement naphthylméthyle, aux conditions réactionnelles de cyclisation afin d'étudier la possibilité de transférer d'autres types de groupements portés de l'atome d'azote sur la fonction allène.

De façon très surprenante, nous avons obtenu, avec 43% de rendement, le composé tétracyclique **36** (*Schéma 106*). Bien que le composé de départ **1r** soit une tétrahydro- β -carboline possédant une fonction allène monosubstituée, le composé obtenu **36** semble résulter d'une fermeture de cycle de type 6-*endo*.



L'étude de l'étendue de la réaction aurocatalysée sur des tétrahydro-β-carbolines monosubstituées sur leur fonction allène a conduit à l'obtention de bons résultats. Nous avons constaté que la nature du substituant sur le noyau indolique n'a pas d'influence significative sur la formation du composé tétracyclique correspondant **33** et qu'il est possible de transférer des groupements autres que l'allyle. La substitution de l'azote par un cinnamyle conduit au composé tétracyclique substitué par un groupement branché, avec notamment la création d'un centre stéréogène additionnel. Enfin, la substitution par un groupement naphthylméthyle a pour conséquence de changer le mode de cyclisation en 6-*exo*.

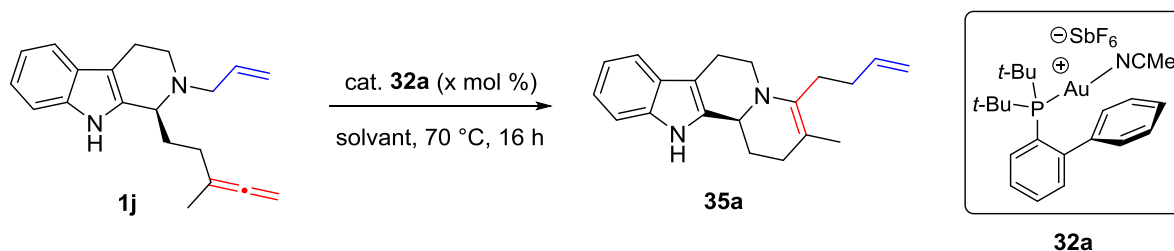
2. Réaction de cyclisation sur des tétrahydro-β-carbolines possédant une fonction allène *gem*-disubstituée

a. Mise au point des conditions réactionnelles

Dans un premier temps, nous avons axé notre travail sur la réaction aurocatalysée de la tétrahydro-β-carboline **1j**, qui possède une fonction allène *gem*-disubstituée. En effet, **1j** présente un degré de substitution au niveau de sa fonction allène, qui nous a permis d'envisager l'observation d'un autre type de fermeture de cycle. Dans les conditions réactionnelles optimisées sur l'autre type de substrat (*Tableau 12*), de manière surprenante nous avons obtenu le composé **35a**, avec 82% de rendement. Ce composé résulte d'un mode de cyclisation 6-*exo* et présente cette fois une double liaison endocyclique (*entrée 1, Tableau 14*). Nous avons alors constaté que selon le degré de substitution de la fonction allène, nous obtenons deux types de fermeture de cycle différents.

En utilisant le nitrométhane comme solvant et en conservant la charge catalytique de **32a**, nous avons obtenu **35a** avec un modeste rendement de 49% (*entrée 2, Tableau 14*). La diminution de la charge catalytique de **32a** à 2 mol% a engendré une forte diminution de l'activité catalytique (*entrée 3, Tableau 14*).

Tableau 14



Entrée	32a (x mol%)	Solvant	Conv. (%)	Rdt (%)
1	(5)	toluène	100	82
2	(5)	MeNO ₂	100	49
3	(2)	toluène	<50	n.d

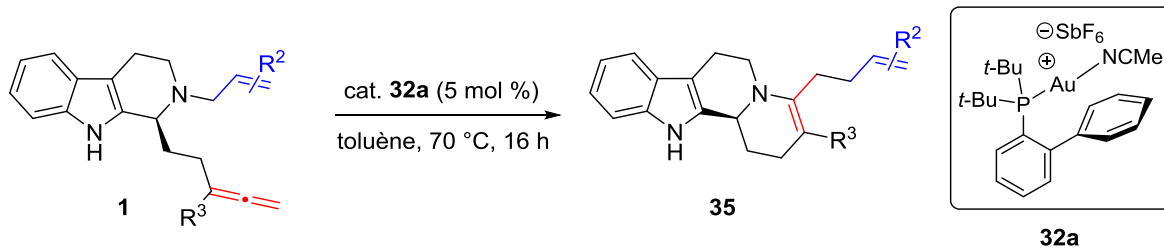
b. Étude de l'étendue et des limites de la réaction

L'optimisation des conditions réactionnelles sur la tétrahydro- β -carboline **1j** avait précédemment permis d'accéder à **35a** avec 82% de rendement, en présence de 5 mol% du catalyseur d'Echavarren **32a**, dans le toluène à 70 °C (*entrée 1, Tableau 15*). La substitution de la fonction allène par un groupement isopropyle au lieu d'un méthyle a conduit à l'obtention du composé **35b** avec 85% de rendement (*entrée 2, Tableau 15*). En revanche, les tétrahydro- β -carboline **1l**, substituée par un groupement *tert*-butyle, ou **1z**, substituée par un groupement vinyle, n'ont pas permis d'accéder au composé tétracyclique correspondant (*entrées 3 et 4, Tableau 15*). En effet, nous avons seulement constaté la dégradation du composé de départ après 16 heures de réaction.

Nous avons ensuite étudié l'aptitude migratoire de groupements allyliques substitués. La tétrahydro- β -carboline **1t** protégée par un groupement cinnamyle a conduit au composé tétracyclique **35e** avec 57% de rendement (*entrée 5, Tableau 16*). Dans cet exemple, la régiosélectivité observée est différente de la série allène mono-substitué puisque partant d'un substituant linéaire (cinnamyle) nous avons obtenu le composé tétracyclique substitué par un groupement linéaire également. Ce résultat met en évidence qu'un mécanisme réactionnel différent du mode de cyclisation 5-*exo* précédent intervient dans le cas de la fermeture de cycle de type 6-*exo*.

De la même manière, la réaction aurocatalysée de cyclisation avec transfert concomitant du groupement diméthylallyle a conduit à l'obtention du composé tétracyclique **35f**, avec un rendement de 60%, substitué par un groupement linéaire (*entrée 6, Tableau 16*). Ce résultat suggère de nouveau l'hypothèse d'un mécanisme réactionnel différent du cas des cyclisations de type 5-*exo*.

Tableau 15



Entrée	1	Produits 35	35 , rdt (%)
1			35a , 82
2			35b , 80
3		-	35c , 0
4		-	35d , 0
5			35e , 57
6			35f , 60

3. Développement de conditions réactionnelles pour un procédé cascade de Pictet-Spengler et cyclisation en un seul pot

Après avoir étudié l'étendue cette nouvelle réaction de cyclisation, nous avons ensuite tourné notre attention vers la mise au point de conditions réactionnelles permettant de développer

une réaction en un seul pot de Pictet-Spengler et cyclisation aurocatalysée avec transfert concomitant d'allyle. Ce procédé est basé sur la réaction entre un allénaldéhyde mono- ou *gem*-disubstitué et une *N*-allyl tryptamine, permettant d'accéder aux deux squelettes tétracycliques indoliques correspondants, **33** et **35** (Schéma 107).

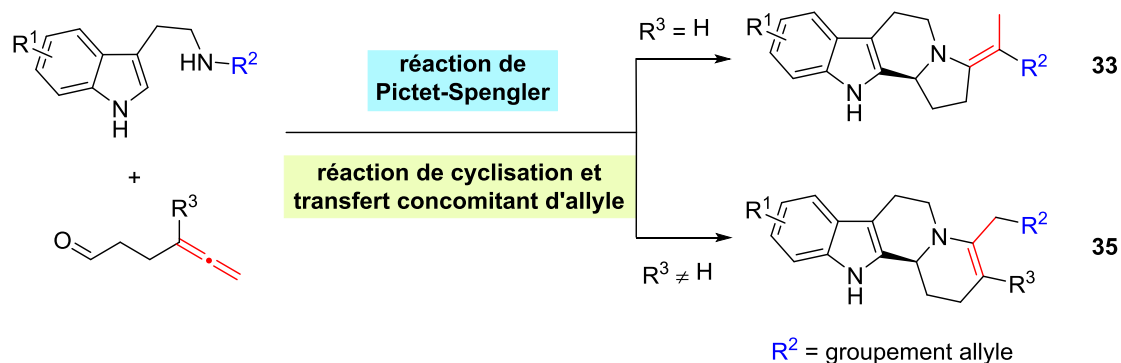


Schéma 107

• Développement de conditions en un seul pot

Pour débiter cette étude, nous avons choisi de travailler avec un système catalytique achiral. Nous avons défini des paramètres standards pour la mise au point de conditions réactionnelles en un seul pot. Pour cela, nous avons effectué tous nos essais en présence de :

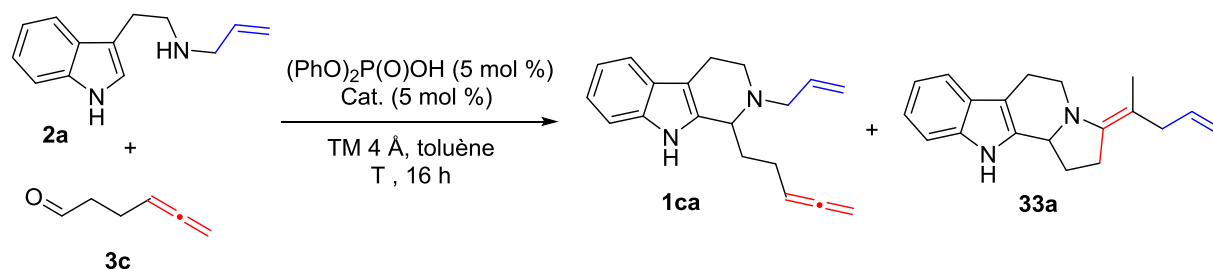
- 5 mol% de $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{OH}$, afin de catalyser la réaction de Pictet-Spengler
- tamis moléculaire 4 Å, indispensable à la réaction de Pictet-Spengler
- toluène, solvant de choix pour les réactions de Pictet-Spengler et cyclisation aurocatalysée

Nous avons alors fait varier la source d'Au(I) et la température du mélange réactionnel. Etant donné que nous ne connaissons pas la compatibilité des complexes d'Au(I) avec les conditions standards de la réaction de Pictet-Spengler, nous avons testé différents complexes d'Au(I). Le catalyseur d'Echavarren **32a** n'a pas permis de former le produit tétracyclique attendu **33a** dans les conditions réactionnelles définies initialement, à 50 °C dans le toluène (*entrée 1, Tableau 16*). Nous avons constaté que le catalyseur d'or carbénique **32b** (5 mol%) n'est pas actif non plus (*entrée 2, Tableau 16*). De la même manière, les catalyseurs d'or possédant un ligand L de type triphénylphosphine, avec un contre-ion hexafluoroantimonate **32c** ou phosphate **32d** n'ont montré aucune activité (*entrées 3 et 4, Tableau 16*). Dans ces quatre premières entrées, nous n'avons alors observé que la formation du produit issu de la réaction de Pictet-Spengler.

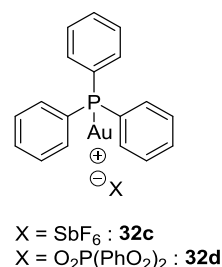
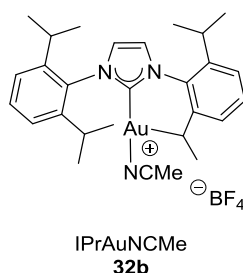
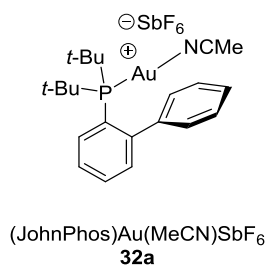
Lorsque nous avons augmenté la température du mélange réactionnel à 70 °C, nous avons observé la formation de 10% de produit **33a**, avec le catalyseur **32b** (*entrée 5, Tableau 16*). L'utilisation du catalyseur **32a**, le plus actif dans les conditions de cyclisation précédemment

développées, a permis d'obtenir une conversion de 28% en **33a**, avec un rendement isolé de 15% (entrée 6, Tableau 16).

Tableau 16



Entrée	Cat.	T (°C)	Ratio 1ca/33a	Rdt 33a (%)
1	32a	50	100/0	-
2	32b	50	100/0	-
3	32c	50	100/0	-
4	32d	50	100/0	-
5	32b	70	90/10	4
6	32a	70	72/28	15



Globalement, les résultats de cette étude n'ont pas été satisfaisants. Nous avons alors supposé la dégradation du catalyseur dans les conditions réactionnelles de Pictet-Spengler et nous avons alors tenté de développer une réaction en un seul pot de façon séquentielle.

• Développement de conditions en un seul pot séquentielles

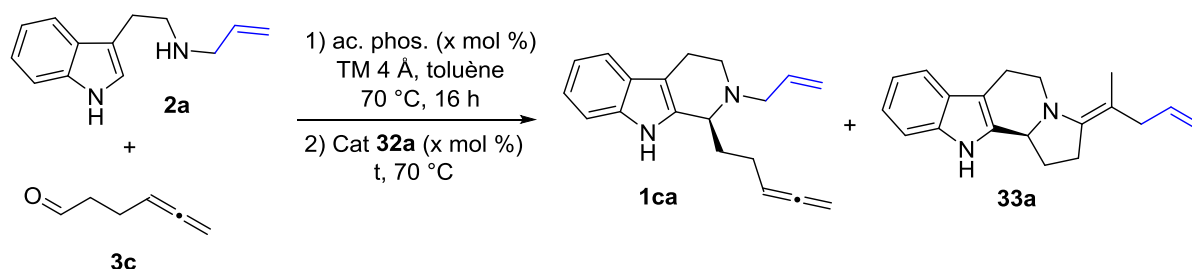
Pour commencer, nous avons défini des conditions standards permettant de réaliser la réaction de Pictet-Spengler : 16 h de temps réactionnel dans le toluène à 70 °C, en présence d'un acide phosphorique et de tamis moléculaire 4 Å. Ensuite, le catalyseur d'Au(I) **32a** est additionné, puisque ce complexe d'Au(I) a donné les meilleurs résultats dans les études précédentes. Le milieu réactionnel a alors été agité à 70 °C.

L'utilisation de 5 mol% de diphénylphosphate (DPP), suivi de l'addition de 5 mol% de **32a** et 4 h d'agitation a permis d'obtenir une conversion totale du produit **1ca**, issu de la réaction de Pictet-Spengler, en **33a**. Celui-ci a été isolé avec 72% de rendement (*entrée 1, Tableau 17*).

La diminution des charges catalytiques à 2 mol% en acide phosphorique et en **32a** a conduit à une diminution de la conversion de **1ca** en **33a**. En effet, après 24 h d'agitation une conversion de 87% a été mesurée et **33a** a été isolé avec 69% de rendement (*entrée 2, Tableau 17*).

Afin de voir si les conditions opératoires séquentielles étaient compatibles avec l'utilisation d'un organocatalyseur chiral pour la réaction de Pictet-Spengler énantiosélective, nous avons réalisé la réaction en présence de 2 mol% du catalyseur **9b** dérivé du SPINOL et 5 mol% de **32a**. Un rendement isolé de 86% a été obtenu, ainsi qu'un excellent excès énantiomérique de 95% (*entrée 3, Tableau 17*), démontrant la compatibilité de la séquence réactionnelle avec des conditions de catalyse asymétrique.¹²³

Tableau 17



Entrée	Ac. phos. (x mol%)	32a (x mol%)	Tps (h)	Ratio 1ca/33a	33a , rdt (%)	ee (%)
1	(PhO) ₂ P(O)OH (5)	5	4	0/100	72	-
2	(PhO) ₂ P(O)OH (2)	2	24	13/87	69	-
3	(S)- 9b (2)	5	24	0/100	86	95

Cette stratégie a été appliquée à l'allénaldéhyde **3p**, et a permis d'obtenir le composé désiré **35a** avec un rendement moyen de 42% (*Schéma 108*).

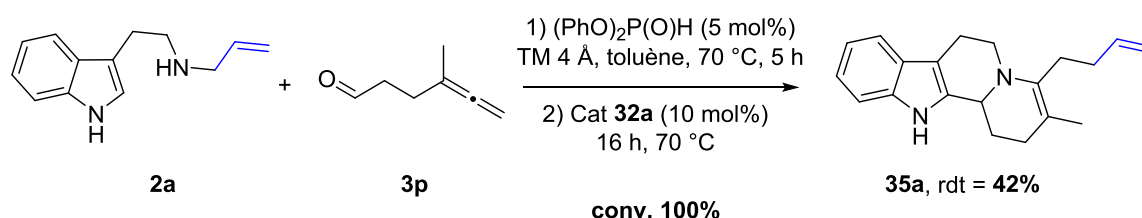


Schéma 108

¹²³ À ce jour, cet essai n'a pas été doublé.

Les essais effectués sont très encourageants et démontrent la possibilité de développer une méthode combinant les deux modes de catalyse, de façon séquentielle. Ces conditions seront optimisées de manière à évaluer plus précisément l'étendue de la réaction puisqu'elles permettent d'accélérer grandement la synthèse de ces dérivés indoliques polycycliques en s'inscrivant dans une démarche moderne de multicatalyse.

4. Études mécanistiques

Après avoir étudié l'étendue et les limites de ces réactions de cyclisation aurocatalysées, nous avons axé notre travail sur l'étude des mécanismes réactionnels pour chacune d'elles. En effet, des fermentures de cycle de type 5-*exo* ou 6-*exo* ont été observées et font chacune intervenir un mécanisme réactionnel différent (Schéma 109).

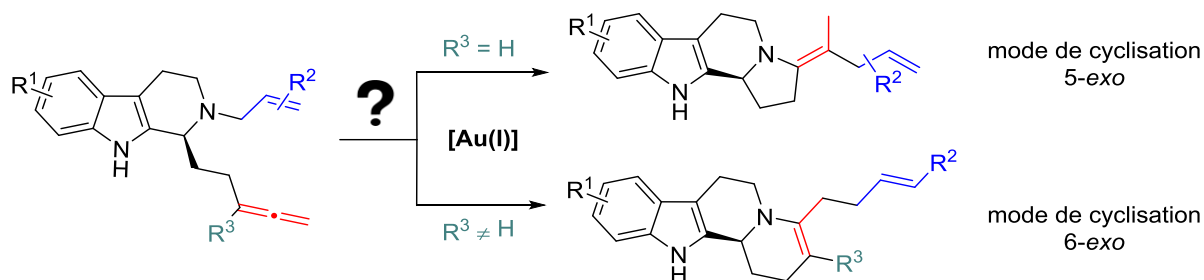


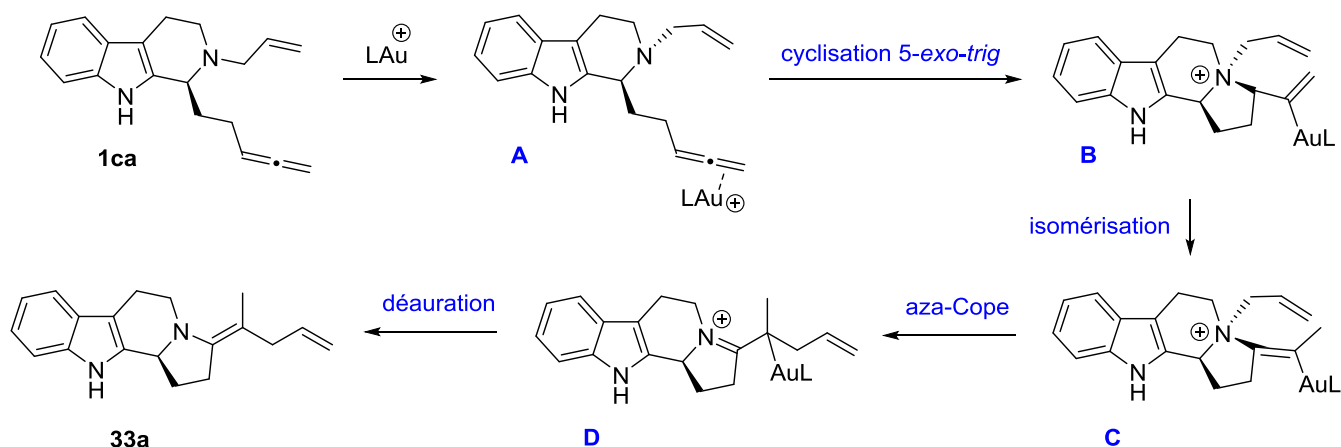
Schéma 109

a. Réaction de cyclisation de type 5-*exo-trig*

- Hypothèse mécanistique

Dans un premier temps, nous avons émis une hypothèse mécanistique en nous appuyant sur les données de la littérature, bien qu'aucun exemple n'ait été décrit pour ce type de réactivité sur les allènes.

Après coordination et activation de la fonction allène avec le catalyseur d'Au cationique, l'amine pourrait s'additionner sur la fonction allène, conduisant ainsi au complexe **B** (Schéma 110). Une étape d'isomérisation de la double liaison permettrait alors de conduire à l'intermédiaire **C**, adéquat pour subir une réaction d'aza-Cope concertée, menant au produit **D** qui est obtenu expérimentalement après décomplexation de l'Au(I).



Dans cette hypothèse mécanistique, de nombreux paramètres doivent être compris et vérifiés.

- Pourquoi le mode de cyclisation 5-*exo-trig* est-il favorisé ?
- Comment procède l'étape d'isomérisation ?
- Pourquoi cette étape d'isomérisation est-elle sélective d'une seule configuration (*E*) pour la double liaison ?
- Le transfert d'allyle est-il bien intramoléculaire et concerté ?

• Études mécanistiques expérimentales

La réactivité de la tétrahydro-β-carboline **1p**, possédant une fonction allène monosubstituée et un groupement cinnamyle sur l'atome d'azote, a conduit au composé tétracyclique correspondant **33f** avec un groupement allyle branché, ce qui semble être en accord avec un mécanisme concerté et non pas dissociatif (*Schéma 105*). Afin d'étayer cette hypothèse, nous avons effectué une expérience croisée.

Pour cela, deux tétrahydro-β-carbolines ont été soumises ensemble aux conditions réactionnelles de cyclisation. Après consommation totale des produits de départ, le mélange réactionnel a été analysé par LC-MS et RMN. Les analyses ne montrent aucune trace des quatre produits de transfert d'allyle croisé, mais uniquement des deux composés attendus **33c** et **33h** (*Schéma 111*). Ce transfert ne procède donc pas par un mécanisme dissociatif impliquant un carbocation allylique qui aurait sans doute conduit à un mélange de quatre composés, mais bien par un transfert d'allyle intramoléculaire.

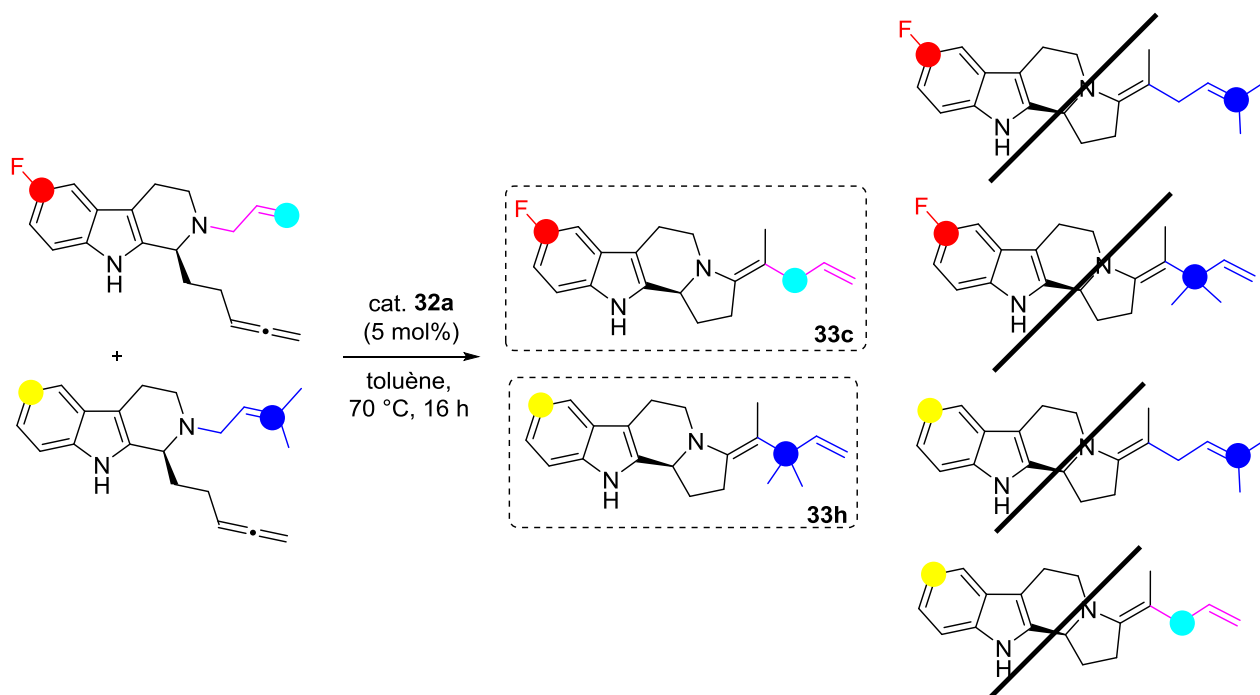


Schéma 111

- Études mécanistiques par DFT

En collaboration avec le Pr. Vincent Gandon, à l'université d'Orsay, nous avons entrepris une étude théorique de manière à valider l'hypothèse mécanistique et comprendre la régiosélectivité de l'attaque nucléophile et les phénomènes d'isomérisation. Les structures ont été optimisées en utilisant Gaussian 09¹²⁴ au niveau B3LYP¹²⁵ de la théorie de la fonctionnelle de densité. L'or a été décrit au moyen de la base LANL2DZ, les autres éléments par la base 6-31G(d,p). De simples points ont ensuite été réalisés à l'aide de la fonctionnelle M06, de la base def2-QZVP pour l'or, et de la 6-

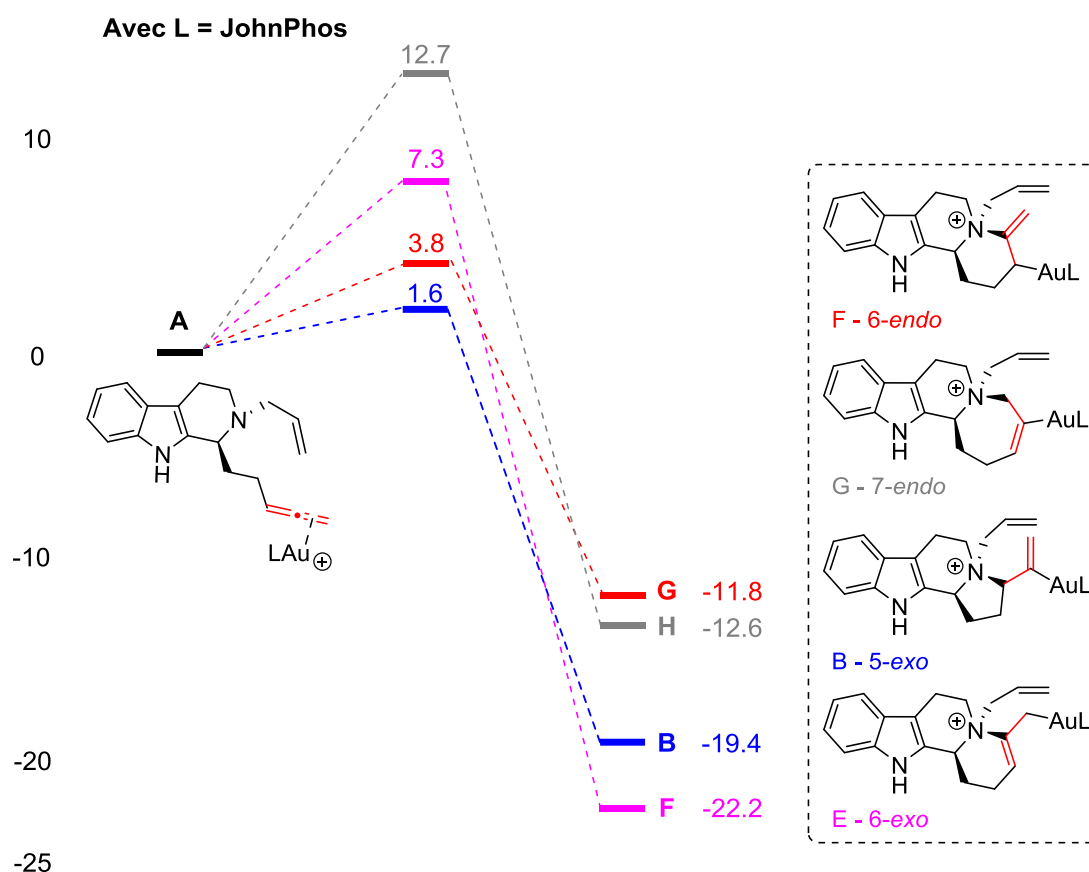
¹²⁴ (a) Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**. (b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652. (c) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, **1988**, *37*, 785-789. (d) S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200-1211. (e) P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623-11627.

¹²⁵ (a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652. (b) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, **1988**, *37*, 785-789. (c) S. H. Vosko, L. Wilk, M. Nusair, *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200-1211. (d) P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623-11627.

311+G(2d,p) pour les autres éléments. Les énergies libres de Gibbs (kcal/mol) présentés sont celles obtenues au niveau M06 et prennent en compte l'effet du solvant, obtenu par correction CPCM pour le toluène (ΔG_{298} , kcal/mol).

Dans un premier temps, l'étape d'addition de l'amine tertiaire sur la fonction allène activée a été modélisée de manière à déterminer les énergies libres d'activation de chacun des modes d'additions possibles, 5-*exo-trig*, 6-*exo-dig*, 6-*endo-dig* et 7-*endo-trig*, ainsi que les énergies correspondant à chacun des intermédiaires formés (ΔG_{298} , kcal/mol).

L'énergie libre d'activation correspondant à un mode de cyclisation 5-*exo-trig* (passage de **A** à **B**, $E_a = 1,6$ kcal/mol) est plus faible que celles relatives aux processus 6-*endo-dig* (passage de **A** à **F**, $E_a = 3,8$ kcal/mol), 6-*exo-dig* (passage de **A** à **E**, $E_a = 7,3$ kcal/mol) ou 7-*endo-trig* (passage de **A** à **G**, $E_a = 12,7$ kcal/mol). Tous ces modes de fermeture de cycle sont exergoniques et plus particulièrement les modes 5-*exo-trig* (-19,4 kcal/mol) et 6-*exo-trig* (-22,2 kcal/mol). Cependant, l'énergie d'activation de la voie 6-*exo-dig* est plus élevée que dans le cas du mode 5-*exo-trig*, ce qui explique que ce dernier soit le mode de fermeture de cycle observé expérimentalement (Graphique 1).



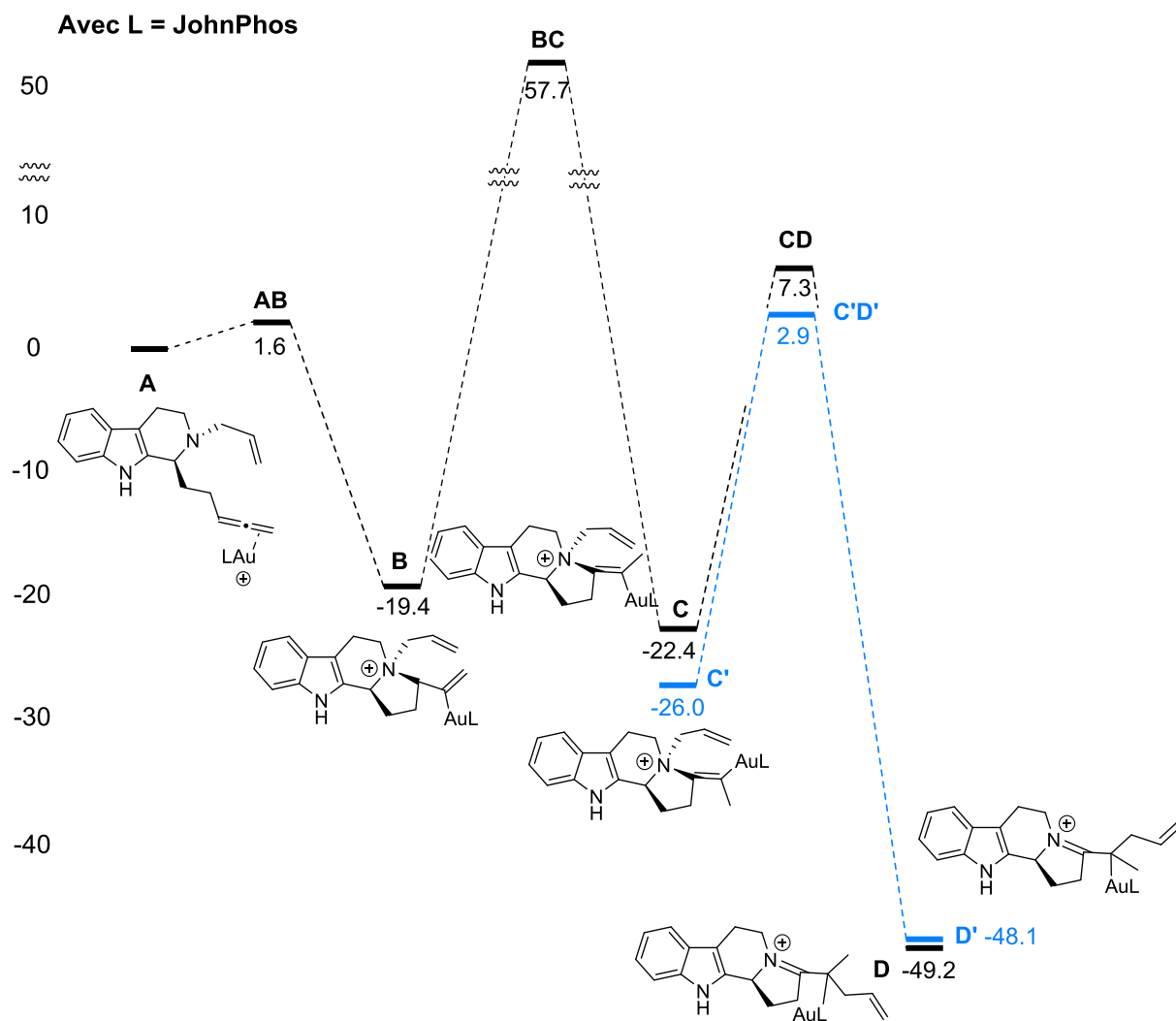
L'addition 5-*exo-trig* étant la plus favorable énergétiquement, la suite du mécanisme réactionnel hypothétique a été modélisée selon ce mode de cyclisation.

L'étape d'isomérisation de **B** en **C** présente une très haute énergie d'activation de 57,7 kcal/mol et est très légèrement exergonique (*Graphique 2*). Cette étape de tautomérisation de **B** à **C** ne procède probablement pas d'une manière intramoléculaire. En effet, comme l'équilibre intramoléculaire céto-énolique qui est interdit par les règles de Woodward et Hoffmann,¹²⁶ cette transformation est probablement catalysée par des traces d'eau (ou d'acide). Le passage direct de **B** à **C** par migration 1,3 d'un proton n'est pas possible énergétiquement ($E_a = 57,7$ kcal/mol) sans l'assistance d'un paramètre extérieur au système réactionnel. Par conséquent, cette étape ne peut être modélisée de façon réaliste, mais elle est probablement une condition pour atteindre **E**. A ce jour, aucune voie alternative n'a pu être trouvée. D'autres procédés pouvant permettre d'expliquer cette étape, tels que des migrations successives, 1,2, ont été modélisés mais conduisent également à des valeurs aberrantes et ne seront pas discutés ici.

L'intermédiaire **C** peut ensuite conduire au produit de la réaction **D**, par une réaction concertée suprafaciale quasi-synchrone d'aza-Cope, avec un gain d'énergie de 26,8 kcal/mol (voie exergonique). Bien que l'énergie libre d'activation de cette étape soit assez élevée (29,7 kcal/mol), elle reste raisonnable, puisque la réaction est effectuée à 70 °C, ce qui permet le franchissement de cette barrière énergétique.

L'intermédiaire **C'**, qui est l'isomère de configuration (*Z*) de **C**, semble plus stable de 3,6 kcal/mol. En outre, le chemin énergétique conduisant à l'isomère **D'** du produit obtenu expérimentalement est très similaire à celui de **C** vers **D**. L'explication la plus plausible à la sélectivité observée est que la conversion de **B** en **C'** soit plus lente que celle de **B** en **C**. Cependant, l'étape d'isomérisation restant à ce jour une boîte noire, l'explication réside peut-être dans cette étape.

¹²⁶ (a) http://www.chem.ucla.edu/harding/IGOC/H/13H_shift.html. (b) Cederstav, A. K.; Novak, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4073-4074.

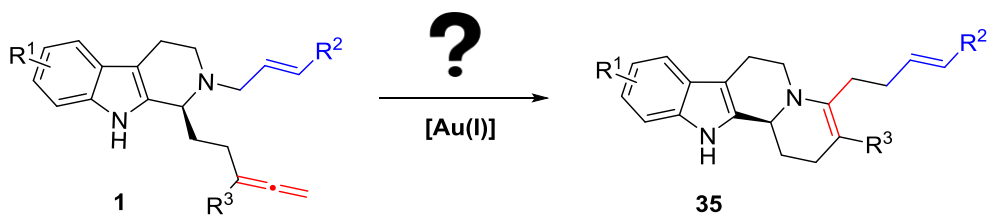


Graphique 2

Les calculs de DFT et l'expérience croisée semblent ainsi confirmer l'hypothèse mécanistique initiale.

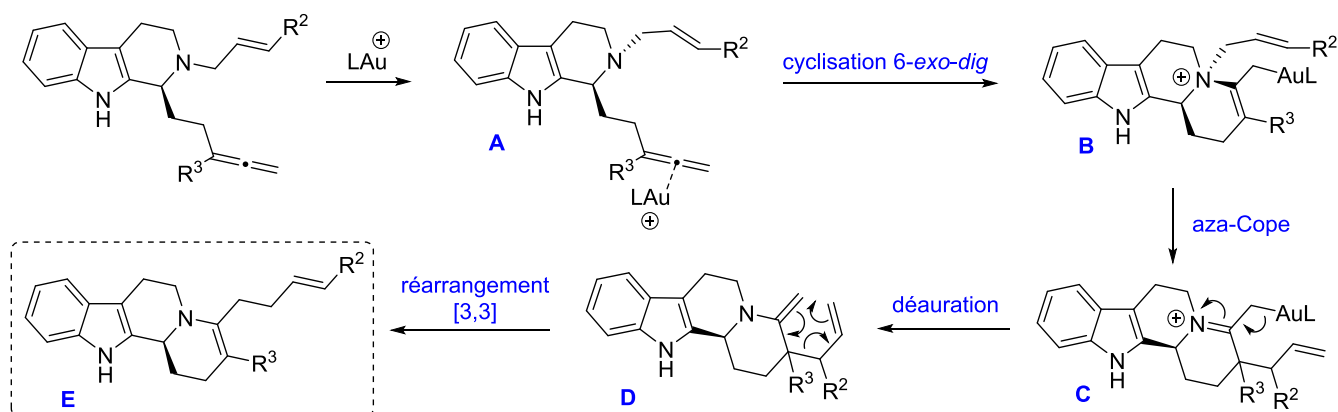
b. Réaction de cyclisation de type 6-*exo*

Après avoir déterminé le mécanisme réactionnel de la réaction conduisant aux composés tétracycliques par une fermeture de cycle de type 5-*exo-trig*, nous avons tenté d'élucider celui qui intervient dans le cas d'une cyclisation de type 6-*exo-dig* (Schéma 112).



• Hypothèse mécanistique

Après coordination et activation de la fonction allène par le catalyseur d'au cationique, l'hypothèse mécanistique proposée s'appuie sur l'addition de l'amine sur la fonction allène, conduisant ainsi au complexe **B** par une fermeture de cycle 6-*exo-dig* (Schéma 113). L'étape de transfert d'allyle se produirait selon une réaction d'aza-Cope intramoléculaire menant à l'intermédiaire **C**, puis à l'intermédiaire **D** après déauration. Le composé **E** serait alors obtenu après un réarrangement sigmatropique [3,3]. Ce mécanisme hypothétique est accord avec les résultats expérimentaux obtenus et plus particulièrement avec les cas où $R^2 \neq H$, qui mènent à un produit de cyclisation où l'allyle semble avoir été transféré à l'identique.



• Études mécanistiques expérimentales

Dans un premier temps, afin de montrer si le mécanisme réactionnel est de type concerté ou dissociatif, nous avons effectué une expérience croisée. Pour cela, nous avons réalisé cette expérience sur un mélange de deux produits issus de la réaction de Pictet-Spengler **1k** et **1u** (Schéma 114). Après consommation des tétrahydro-β-carbolines de départ, le mélange réactionnel a été analysé par RMN et HRMS. Les analyses montrent la formation de deux seuls produits **35b** et **35f**, ne résultant pas d'une réaction croisée.

Aucune trace des quatre produits possibles de transfert d'allyle croisés n'étant obtenue, nous pouvons avancer que ce transfert procède par un mécanisme intramoléculaire. Cependant, cette hypothèse est remise en cause par le fait que dans le cas du transfert de cinnamyle, seul le produit linéaire est obtenu (*entrée 4, Tableau 15*).

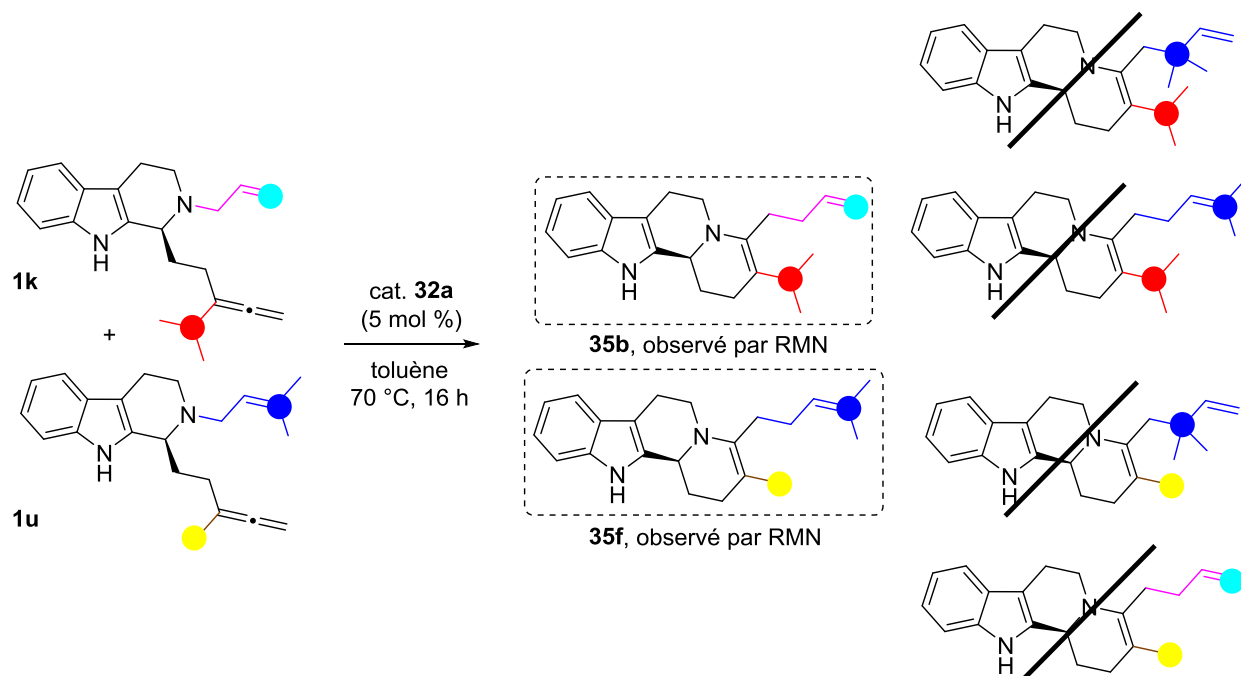


Schéma 114

Nous avons alors soumis le composé **1u** aux conditions de cyclisation et suivi la réaction par RMN¹H. Nous avons observé la formation rapide du produit **35f** présentant un substituant homoallylique, mais également du produit branché **35f'** qui disparaît au cours du temps (*Schéma 115*). Ce résultat important semble indiquer que la réaction conduit en premier lieu au composé branché, issu d'une réaction intramoléculaire d'aza-Cope qui se réarrangerait ensuite en dérivé linéaire **35f** par un réarrangement sigmatropique [3,3].

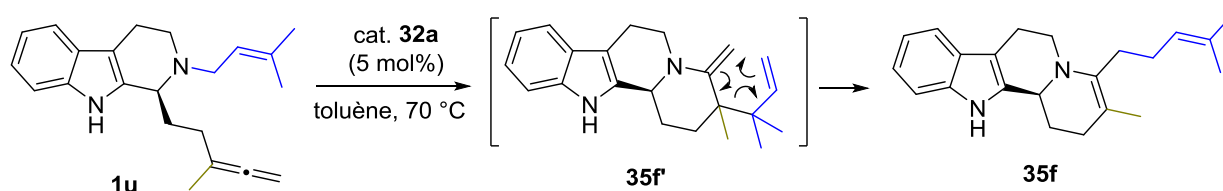


Schéma 115

- Études mécanistiques par DFT

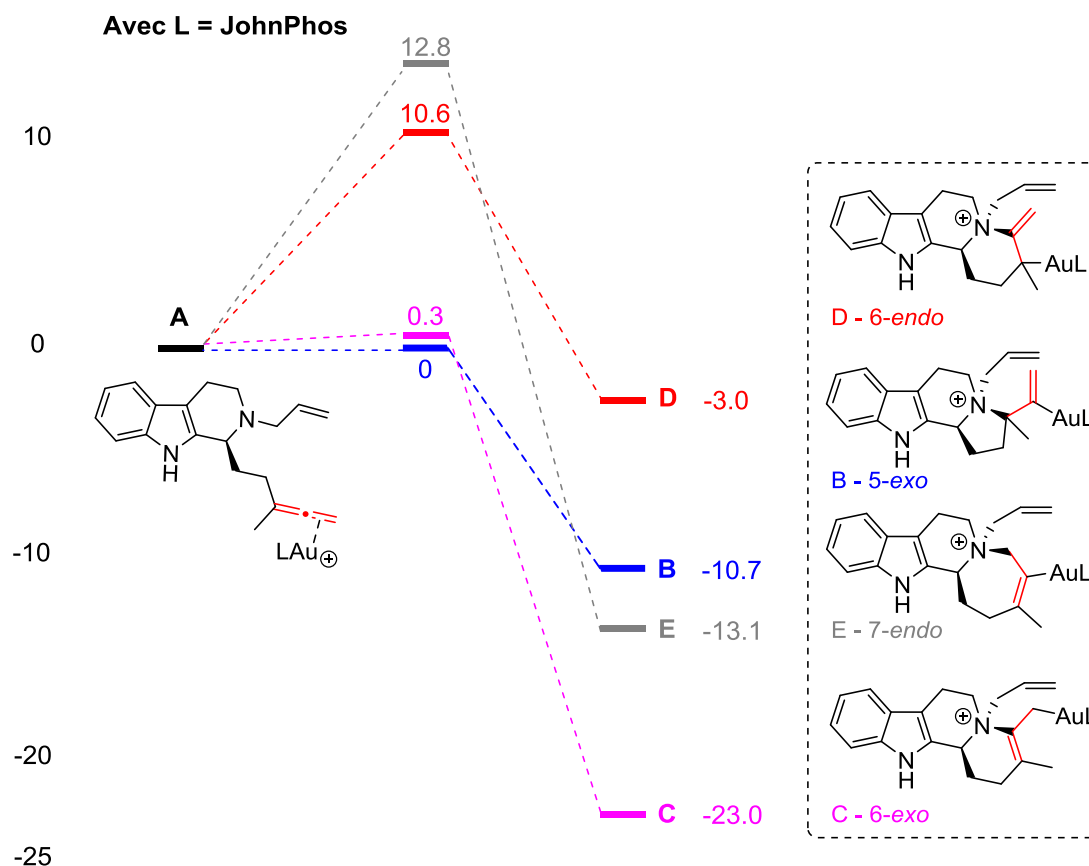
Toujours en collaboration avec le Pr. Vincent Gandon, nous avons entrepris des calculs par DFT, de manière à valider l'hypothèse mécanistique et comprendre la régiosélectivité de la cyclisation.

L'étape d'addition de l'amine tertiaire sur la fonction allène activée a été modélisée, de manière à déterminer les énergies libres d'activation de chacun des modes d'additions possibles, 5-*exo-trig*, 6-*exo-dig*, 6-*endo-dig* et 7-*endo-trig*, ainsi que les énergies correspondant à chacun des intermédiaires formés. Tous les intermédiaires possibles ont été modélisés à partir de la tétrahydro- β -carboline **1j**, possédant une fonction allène *gem*-disubstituée avec $R^3 = \text{Me}$, et ils ont fourni différentes valeurs énergétiques.

L'état de transition correspondant à la cyclisation 5-*exo-trig* (passage de **A** à **B**) n'a pas pu être modélisé en raison de la trop faible valeur d'énergie libre d'activation pour ce mode de cyclisation ($E_a \approx 0$ kcal/mol). De plus, ce mode de cyclisation est faiblement exergonique (10,7 kcal/mol), ce qui le rend réversible (*Graphique 3*).

L'énergie libre d'activation de la fermeture de cycle 6-*exo-dig* (passage de **A** à **C**, $E_a = 0,3$ kcal/mol) est nettement inférieure à celles des cyclisations 6-*endo-dig* (passage de **A** à **D**, $E_a = 10,6$ kcal/mol) ou 7-*endo-trig* (passage de **A** à **E**, $E_a = 12,8$ kcal/mol). De plus, le mode 6-*exo-dig* est largement plus exergonique (-23,0 kcal/mol) que les modes 7-*endo-trig* (-13,1 kcal/mol), 5-*exo-trig* (-10,7 kcal/mol) et 6-*endo-trig* (-3,0 kcal/mol).

Les valeurs d'énergie d'activation ainsi que le fait que la voie 6-*exo-dig* soit clairement la plus exergonique indiquent que ce mode de fermeture de cycle est favorable. Les résultats obtenus expérimentalement sont par conséquent en accord avec ces calculs théoriques.



Graphique 3

La suite du mécanisme réactionnel hypothétique n'a pas encore été modélisée par calculs en DFT à ce jour.

5. Conclusion et perspectives

Nous avons développé des conditions réactionnelles permettant d'accéder à des composés tétracycliques indoliques *via* deux modes de fermentures de cycle 5-*exo* (6 exemples) ou 6-*exo* (5 exemples), selon la nature de la fonction allène des tétrahydro- β -carboline correspondantes (Schéma 116). L'étendue de la réaction doit encore être développée pour accéder à plus de diversité structurale et en particulier l'aptitude migratoire d'allyles plus complexes doit être évaluée.

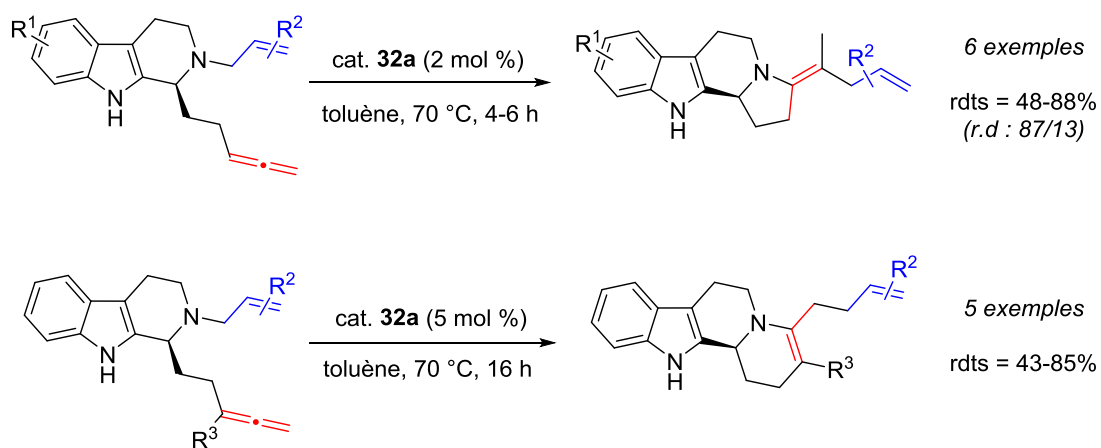


Schéma 116

Les essais de mise au point d'une réaction en un seul pot sont très encourageants et démontrent la possibilité de développer une méthode combinant l'organocatalyse et la catalyse organométallique, de façon séquentielle (*Schéma 118*).

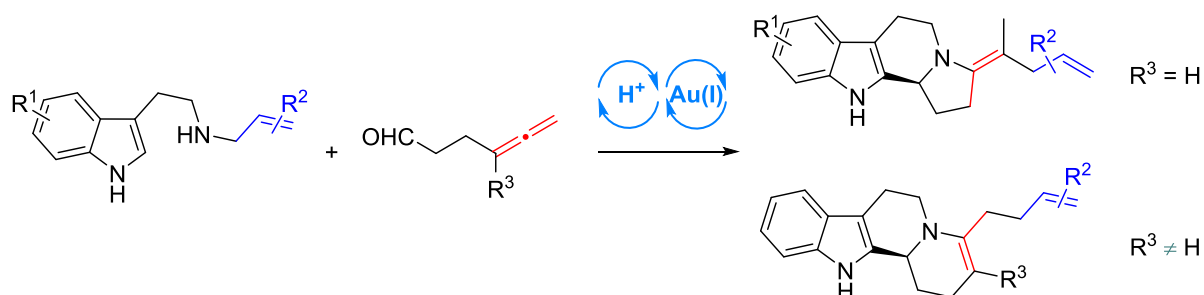


Schéma 117

De plus, des études mécanistiques, expérimentales et de DFT, nous ont permis de valider les hypothèses mécanistiques que nous avons formulées pour chacun des modes de cyclisation.

IV. Réaction de cyclisation et transfert d'allyle sur une fonction alcyne catalysée par des complexes d'Au(I)

Poursuivant notre stratégie de synthèse de composés polycycliques indoliques par cyclisation aurocatalysée, nous avons choisi d'étudier les réactions de cyclisation de substrats possédant une fonction alcyne et une fonction allylamine. Cette réaction devrait permettre, comme dans le cas précédent sur les allènes, de transférer le groupement allylique.

Nous avons alors choisi d'explorer la possibilité de préparer des composés pentacycliques par une réaction aurocatalysée de cyclisation avec transfert concomitant d'allyle, à partir de tétrahydro- β -carbolines présentant une fonction alcyne (Schéma 118). Celles-ci seront, quant à elles, obtenues par des réactions de Pictet-Spengler entre des dérivés *N*-allylés de la tryptamine et des 2-alcynylarylaldéhydes. Ces aldéhydes ont été choisis car ils permettent de rigidifier le système et ainsi d'orienter les fonctions alcynes pour faciliter les cyclisations.

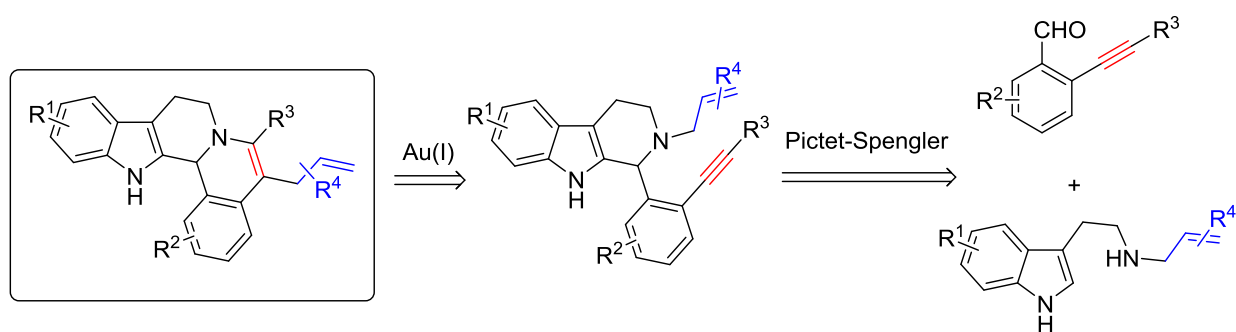


Schéma 118

1. Mise au point de conditions réactionnelles

a. A partir d'une tétrahydro- β -carboline possédant une fonction alcyne

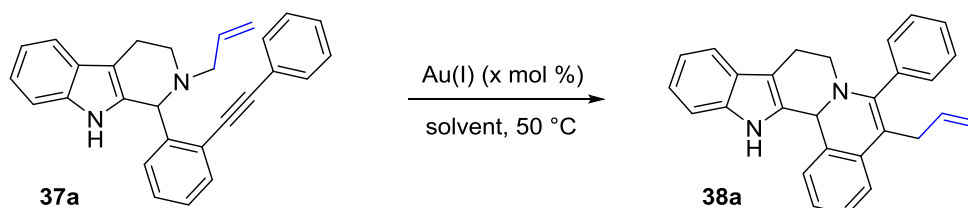
La tétrahydro- β -carboline **37a** a été choisie comme substrat modèle pour cette étude. La réaction de **37a** avec 10 mol% du catalyseur d'Echavarren dans le toluène à 50 °C, a permis d'accéder au composé pentacyclique désiré **38a** avec 35% de rendement, pour une conversion de 50% (entrée 1, Tableau 18). Ce résultat est la preuve que la réactivité envisagée peut se faire. L'utilisation de dichloroéthane (DCE) a permis d'augmenter le rendement à 41% (entrée 2, Tableau 18).

La nature du catalyseur d'or a ensuite été étudiée. L'utilisation de 10 mol% du complexe **32e**, dans le toluène, a permis d'obtenir **38a** avec un rendement de 81% (entrée 3, Tableau 18). Le catalyseur carbénique **32b** a également permis d'obtenir le composé pentacyclique avec un bon rendement de 85% (entrée 4, Tableau x).

Dans le cas du catalyseur **32e**, l'utilisation de DCE a permis d'accéder à **38a** avec un rendement de 85% (entrée 5, Tableau 18). La diminution de la charge catalytique à 5 mol% a permis de conserver le même rendement de 85% (entrée 6, Tableau 18).

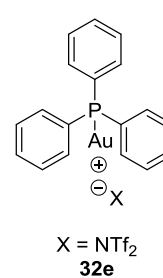
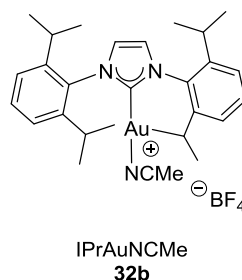
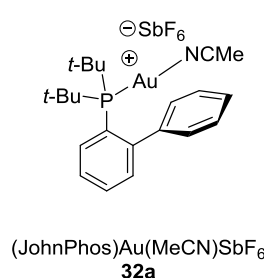
Les mêmes variations ont été effectuées avec le catalyseur **32b**. Le changement de solvant n'a eu aucun effet quant au rendement mesuré (entrée 7, Tableau 18). En revanche, la diminution de la charge catalytique a, dans ce cas, conduit à une légère diminution du rendement, mesuré à 80% (entrée 8, Tableau 18).

Tableau 18



Entrée	Cat. (x mol%)	Solvant	Rdt ¹ (%)
1	32a (10)	toluène	35
2	32a (10)	DCE	41
3	32e (10)	toluène	81
4	32b (10)	toluène	85
5	32e (10)	DCE	85
6	32e (5)	DCE	85
7	32b (10)	DCE	85
8	32b (5)	DCE	80

¹ Rendements mesurés par ¹H RMN, en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.



b. Réaction tandem de Pictet-Spengler et cyclisation aurocatalysée en un seul pot

Nous avons ensuite envisagé la mise au point de conditions réactionnelles en un seul pot, qui permettraient un procédé cascade de réaction de Pictet-Spengler et cyclisation, pour accéder

directement au composé **38a** à partir du 2-alcynylarylaldéhyde **39a** et de la *N*-allyl tryptamine **2a** (Schéma 119).

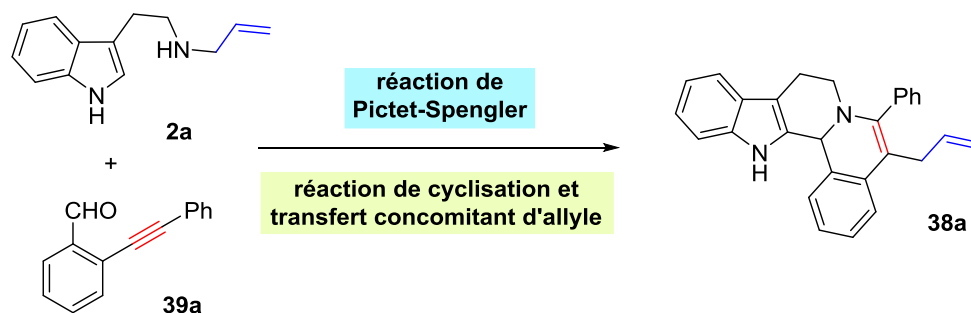


Schéma 119

La mise au point de conditions réactionnelles pour ce procédé en un seul pot a été effectuée en fixant d'ores et déjà certains paramètres de réaction :

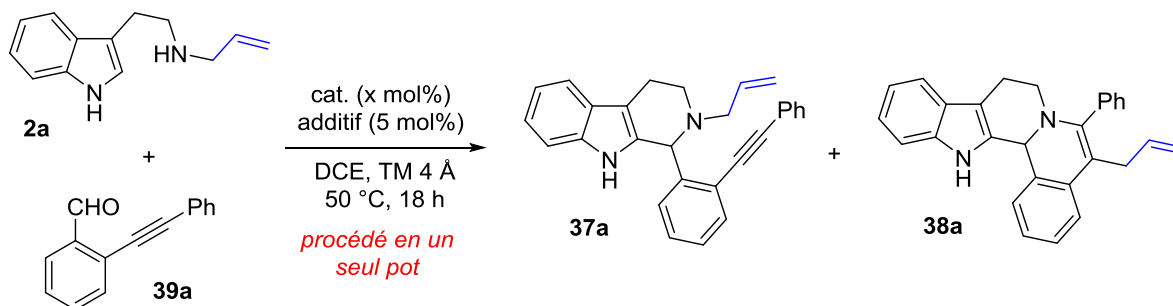
- Température du mélange réactionnel : 50 °C
- Réactions effectuées dans le 1,2-dichloroéthane (DCE)
- Présence de tamis moléculaire 4 Å, nécessaire pour la réaction de Pictet-Spengler

Nous avons également défini les paramètres à étudier :

- La nature du catalyseur d'au(I)
- La charge catalytique
- La présence ou non d'un additif
- Le ratio entre la *N*-allyl tryptamine **2a** et l'2-alcynylarylaldéhyde **39a**

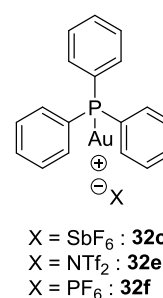
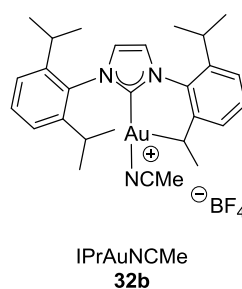
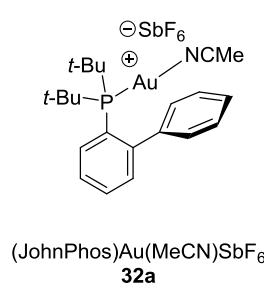
Les résultats sont indiqués dans le tableau 19.

Tableau 19



Entrée	Cat. (x mol%)	Additif	Ratio 2a/39a	Rdt 37a (%)	Rdt ¹ 38a (%)
1	32a (5)	DPP	1/2	0	80
2	32a (5)	-	1/2	4	78
3	32b (5)	-	1/2	35	15
4	32e (5)	-	1/2	8	84
5	32c (5)	-	1/2	34	57
6	32f (5)	-	1/2	64	24
7	AuCl ₃ (5)	-	1/2	36	11
8	AuCl ₃ (5)	AgPF ₆	1/2	92	8
9	32e (5)	DPP	1/2	0	94
10	32e (5)	-	1.2/1	0	93
11	32e (2)	-	1.2/1	75	20

¹ Rendements estimés par ¹H RMN, en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.



Pour les neuf premières entrées de ce tableau, nous avons fixé un ratio 2/1 entre la *N*-allyl tryptamine **2a** et l'aldéhyde **39a** et nous avons fait varier les autres paramètres.

Dans le premier essai, nous avons utilisé une quantité catalytique de diphénylphosphate (DPP) comme catalyseur acide pour la réaction Pictet-Spengler.¹²⁷ Nous avons donc réalisé la réaction entre **2a** et **39a** en présence de 5 mol% de DPP et 5 mol% du catalyseur **32a** et nous avons obtenu le

¹²⁷ Rubush, D. M. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd: 2001.

composé pentacyclique désiré **38a** avec un rendement de 80% (*entrée 1, Tableau 19*). Il est à noter que le composé intermédiairement formé **37a** a été totalement consommé.

Lorsque que nous avons réalisé la réaction en présence de 5 mol% de **32a** et sans DPP, nous avons constaté la formation du composé pentacyclique avec un rendement de 78% et la formation de 4% de **37a** issu de la réaction de Pictet-Spengler (*entrée 2, Tableau 19*). Ce résultat met en évidence la capacité du complexe d'Au(I) **32a** de catalyser la réaction de Pictet-Spengler dans le procédé cascade que nous souhaitons développer. L'utilisation de complexes d'Au(I) ou d'Au(III) pour catalyser des réactions de Pictet-Spengler est en effet décrite, bien que ces complexes soient très rarement utilisés pour cette réaction.^{44, 45}

Nous avons ensuite varié la source d'Au(I) et nous avons constaté que le complexe carbénique **32b** ne fournit **38a** qu'avec un faible rendement de 15% (*entrée 3, Tableau 19*). Dans cet exemple, la tétrahydro- β -carboline **37a** a également été isolée avec un rendement de 35%, ce qui montre que **32b** est moins actif que **32a** dans ces conditions.

L'utilisation de 5 mol% du catalyseur **32e** a permis d'accéder à **38a** avec un bon rendement de 84%, mais avec une conversion incomplète a été observée (*entrée 4, Tableau 19*). Lorsque les catalyseurs portant des contre-ions SbF₆ (**32c**) et PF₆ (**32f**) ont été utilisés, des rendements en **38a** de 57% (*entrée 5, Tableau 19*) et 24% (*entrée 6, Tableau 19*) ont respectivement été mesurés, en mélange avec le composé **37a** dans les deux cas.

Le chlorure d'or AuCl₃ n'a permis d'obtenir le composé pentacyclique désiré qu'avec un faible rendement de 11% (*entrée 7, Tableau 19*). L'utilisation d'AgPF₆ comme additif n'a pas amélioré la réactivité du complexe d'Au(III) (*entrée 8, Tableau 19*).

Le catalyseur **32e** a été sélectionné pour la suite de l'étude et, en présence de 5 mol% de DPP, nous avons observé la formation de **38a** avec un excellent rendement de 94% (*entrée 9, Tableau 19*). Ce résultat est légèrement meilleur que celui obtenu en l'absence de DPP (*entrée 4, Tableau 19*), mais l'effet demeure modéré. Dès lors, nous avons poursuivi notre étude sans cet additif.

38a ayant le même R_f que l'aldéhyde **39a**, nous avons inversé le ratio **2a/39a** à 1,2/1 de manière à consommer intégralement l'aldéhyde, et simplifier ainsi la purification de **38a**. En réalisant la réaction en présence de 5 mol% de **32e**, nous avons obtenu **38a** avec un rendement de 93%, sans aucune trace du composé intermédiaire **37a** (*entrée 10, Tableau 19*). Cependant, la diminution de la charge catalytique à 2 mol% de **32e**, a eu pour conséquence de diminuer le rendement en **38a** à 20% (*entrée 11, Tableau 19*).

Au cours de cette étude, nous avons donc mis au point des conditions permettant une réaction tandem aurocatalysée de Pictet-Spengler et cyclisation avec un transfert concomitant d'allyle. Ce résultat étant encore plus satisfaisant que la stratégie séquentielle envisagée initialement, nous avons choisi de développer cette réaction en étudiant son étendue et ses limites.

2. Étude de l'étendue de la réaction

Afin d'étudier l'étendue et les limites de cette réaction tandem aurocatalysée de Pictet-Spengler et cyclisation, nous avons synthétisé de nombreux 2-alcynylarylaldéhydes **39** par couplage de Sonogashira palladocatalysé, entre des dérivés du 2-bromobenzaldéhyde et des composés acétyléniques, selon des conditions décrites dans la littérature (Schéma 120).¹²⁸

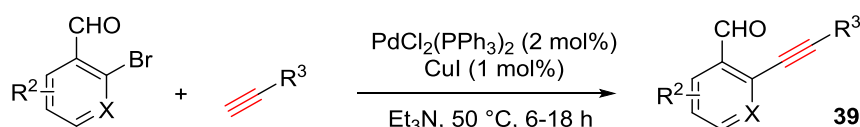


Schéma 120

Les 21 2-alcynylarylaldéhydes **39** synthétisés ont ensuite été engagés dans les conditions réactionnelles optimisées de la réaction aurocatalysée de Pictet-Spengler et cyclisation (Schéma 121). L'étendue de la réaction a alors été étudiée dans les conditions réactionnelles suivantes :

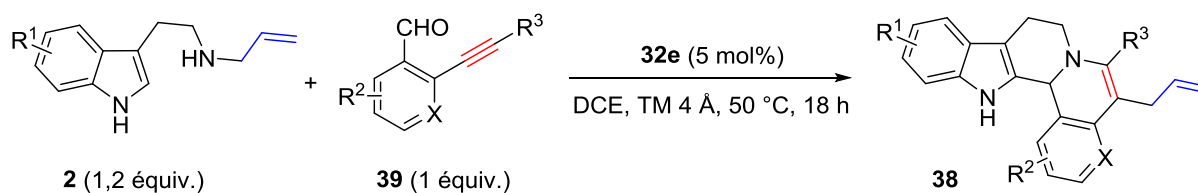


Schéma 121

Nous avons débuté cette étude en étudiant l'influence des substituants R^1 présents sur le noyau indolique de la tryptamine, par réaction avec **39a**. L'utilisation de la *N*-allyl tryptamine **2a** a permis d'isoler **38a** avec un excellent rendement de 97% (Schéma 122).¹²⁹ La présence d'un groupement électrodonneur, en position 5 de l'indole, a conduit à **38b** avec un rendement de 72%. La tryptamine **2c** fluorée en position 5 a conduit au composé pentacyclique **38c** avec 86% de rendement. Enfin, **2d** a conduit au composé **38d** avec 91% de rendement.¹³⁰ Quelle que soit la nature du substituant R^1 présent sur le noyau indolique, l'effet sur la réactivité de la réaction est donc très faible.

La nature du substituant R^3 de la triple liaison de l'aldéhyde a ensuite été étudiée. Le composé pentacyclique **38e** a été obtenu avec un bon rendement de 82% lorsque nous avons fait réagir la *N*-allyl tryptamine **2a** et l'aldéhyde **39b**, substitué par une chaîne *n*-butyle. L'aldéhyde **39c**, substitué par un groupement triméthylsilyle, a conduit au composé désiré **38f** avec un excellent

¹²⁸ Park, J. H.; Bhilare, S. V.; Youn, S. W. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2228–2231.

¹²⁹ Gobé, V.; Retailleau, P.; Guinchard, X. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 17587–17590.

¹³⁰ Il a été préférable d'effectuer la réaction dans les conditions combinant le complexe d'Au(I) **32e** et le DPP afin d'obtenir un excellent rendement (entrée 9, Tableau 19).

rendement de 98%. Il a également été possible d'obtenir le composé pentacyclique **38g** avec 62% de rendement, par réaction entre **2a** et **39d**, substitué par une 3-pyridine. L'utilisation de l'aldéhyde **39e** avec un substituant R^3 possédant un groupement électroattracteur en position *para*, a conduit à **38h** avec un rendement de 94%.¹³⁰ Un substituant R^3 riche en électrons a également mené à la formation de **38i** avec 75% de rendement.

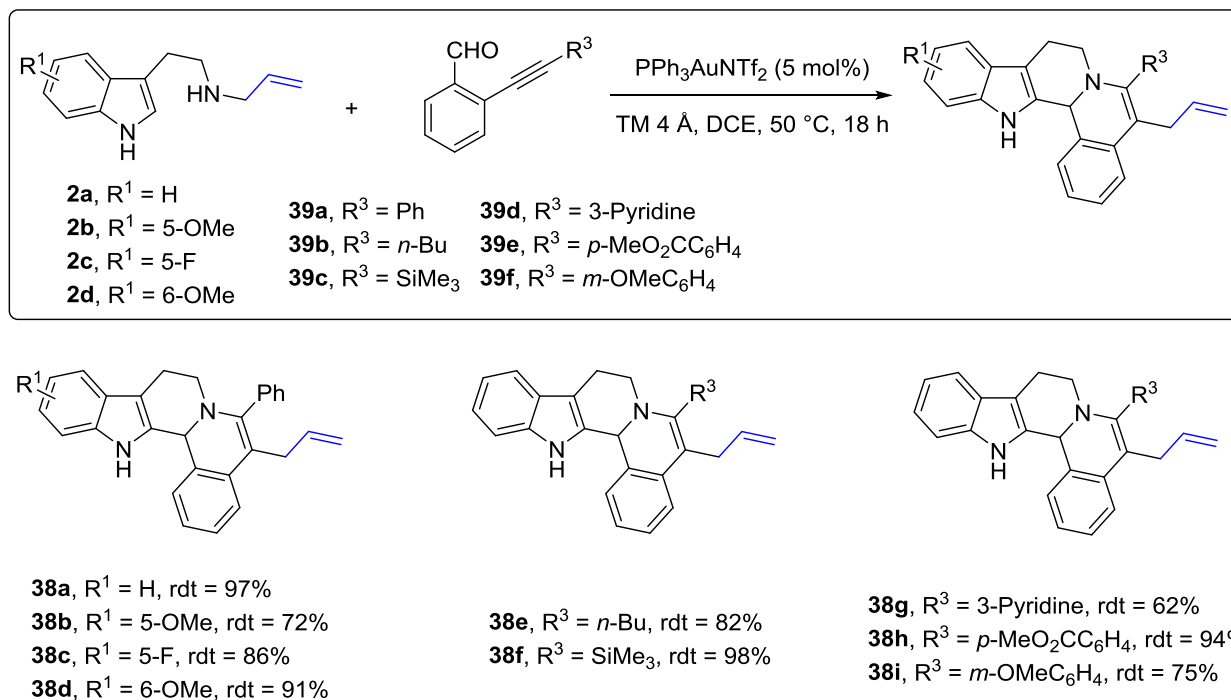


Schéma 122

Les conditions réactionnelles développées sont également compatibles avec l'utilisation d'un 2-alcynylnicotinaldéhyde **39g**, conduisant à **38j** avec 72% de rendement (Schéma 123). En revanche, l'utilisation des aldéhydes portant un noyau thiophène ou furane en position α de la fonction aldéhyde, n'a pas permis d'accéder aux composés pentacycliques correspondants **38k** et **38l**. Seuls les produits issus de la réaction de Pictet-Spengler **37b** et **37c** ont été isolés avec respectivement 96% et 63% de rendement.

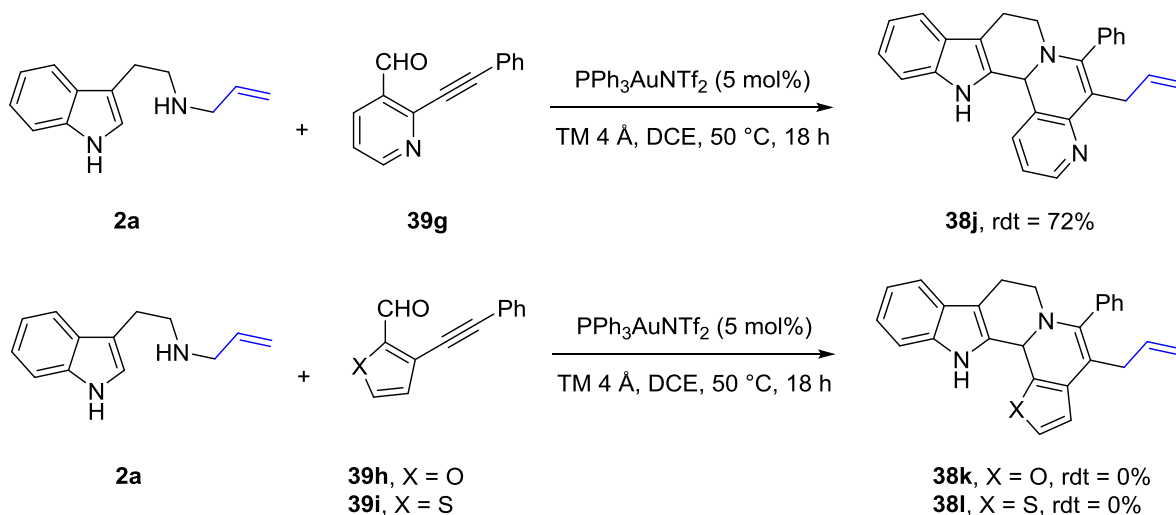


Schéma 123

L'environnement électronique du noyau aryle en position α de la fonction aldéhyde de **39** a également été étudié. La présence d'un groupement électroattracteur nitro en position 5 de l'aldéhyde a conduit à l'obtention du composé pentacyclique **38m** avec un rendement de 69% (Schéma 124). Les aldéhydes **39k** et **39l** substitués par un fluor en positions 5 ou 6 ont conduit aux composés pentacycliques correspondants **38n** et **38o**, avec 76 et 89% de rendement, respectivement. Un substituant électrodonneur en position 5 a permis d'obtenir le composé **38p** avec un bon rendement de 77%. Dans ces exemples, nous avons constaté que l'environnement électronique du noyau aryle en position α de la fonction aldéhyde de **39** n'influe pas sur la réactivité de la réaction développée.

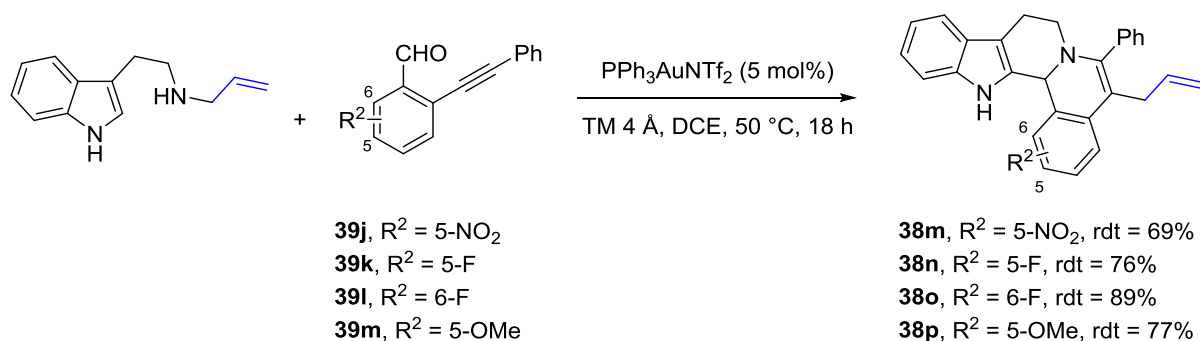


Schéma 124

La présence d'un arylaldéhyde riche en électrons, combinée à un substituant électroattracteur en R³, permet d'accéder au composé pentacyclique **38q** avec un excellent rendement de 97% (Schéma 125). En revanche, la substitution de la fonction alcyne avec un noyau riche en électrons en R³, combinée à un noyau aryle riche en électrons en position α de la fonction aldéhyde a pour conséquence de diminuer fortement le rendement du composé pentacyclique désiré **38r**, isolé avec 33% de rendement.

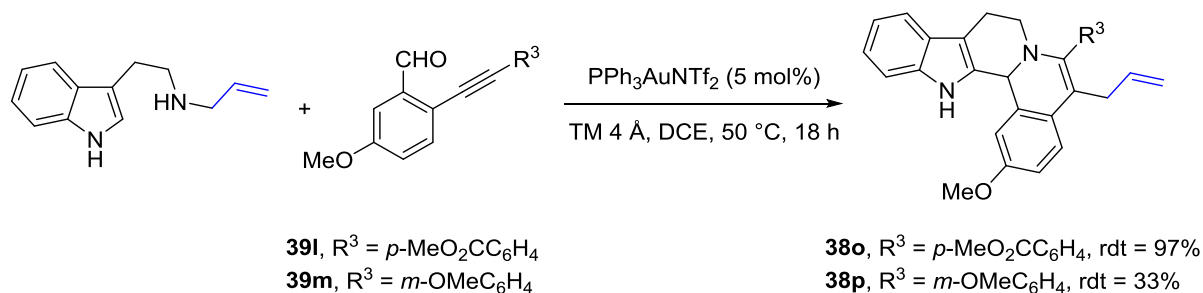


Schéma 125

Globalement, nous avons constaté que la réaction est favorisée par la présence de substituants pauvres en électrons, en particulier sur la position R³.

L'aptitude migratoire des dérivés allyliques a ensuite été étudiée. La tryptamine **2f**, substituée par un groupement *N*-méthylallyle, a réagit avec l'aldéhyde **39a** et a conduit à l'obtention du composé **38s**, avec un rendement de 60% (Schéma 126). La réaction tandem aurocatalysée entre la *N*-cinnamyl tryptamine **2e** et l'aldéhyde **39a** a permis d'obtenir le composé pentacyclique **38a**, présentant un centre stéréogène supplémentaire, avec un rendement de 88% et un rapport diastéréomérique supérieur à 95/5. Ce résultat est primordial et sera discuté dans la suite de cette étude lors de la proposition d'un mécanisme réactionnel.

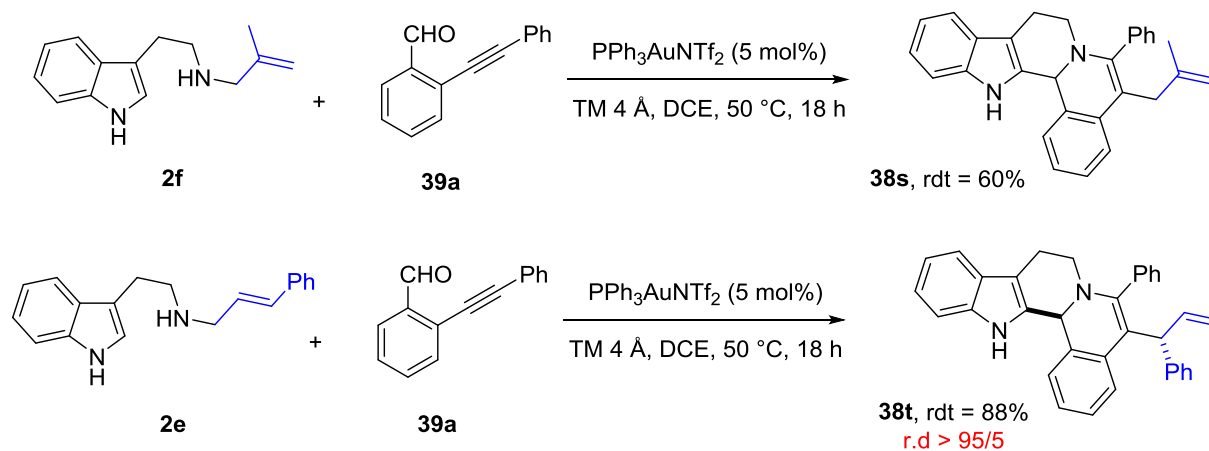


Schéma 126

L'obtention d'un cliché de diffraction aux rayons X de **38t** a permis de déterminer la stéréochimie relative entre les deux centres stéréogènes créés (Figure 23).

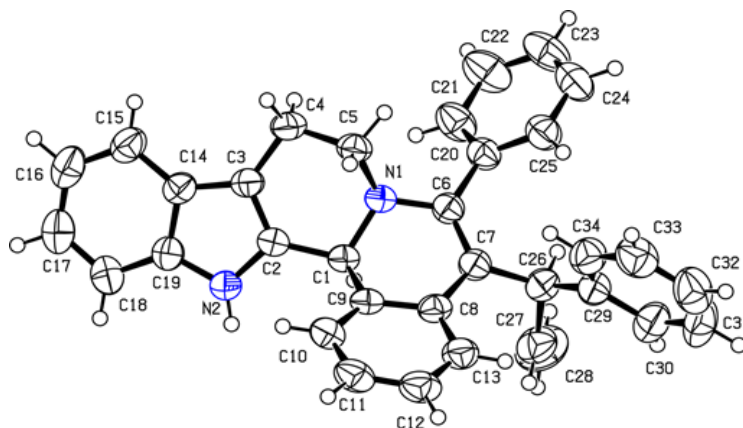


Figure 23

Nous avons ensuite étudié l'aptitude migratoire du groupement (*E*)-4-hydroxybut-2-én-1-yle de la tryptamine **2h**, possédant une fonction hydroxyle libre. Dans la réaction entre l'aldéhyde **39a** et 5 mol% de **32e**, nous avons observé par RMN¹H la formation du composé attendu **38u** dans le brut réactionnel (Schéma 127). Or, nous avons constaté que ce dernier évoluait partiellement vers le composé **40a** lors de la purification sur gel de silice. Ce composé, obtenu sous forme d'un seul diastéréomère, présente une fonction hémiaminal quaternaire et quatre centres stéréogènes, dont trois sont adjacents et il est obtenu sous la forme d'un seul diastéréomère.

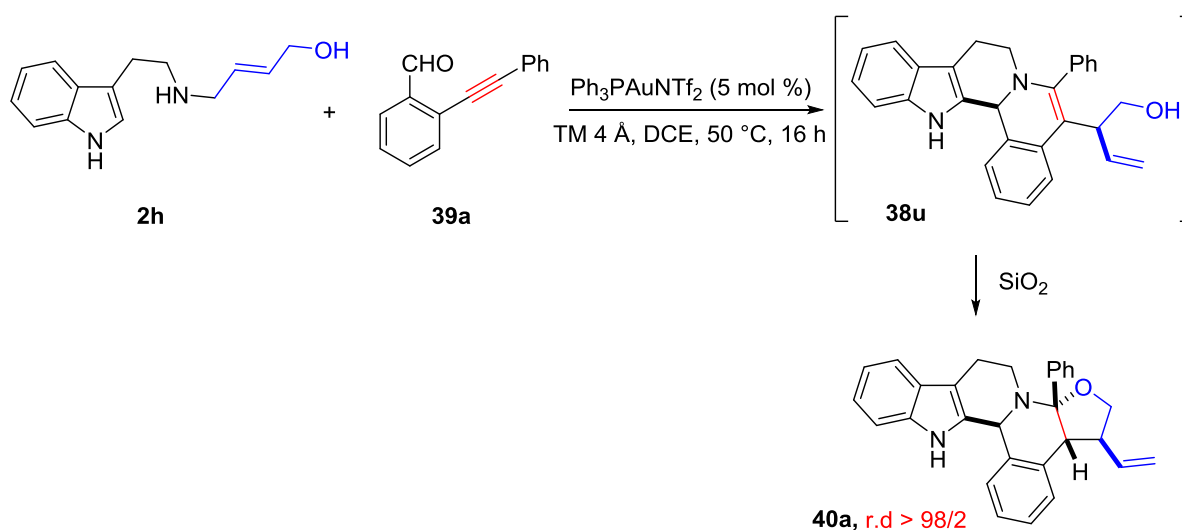


Schéma 127

L'ajout de 5 mol% de DPP aux conditions réactionnelles initiales a permis d'obtenir directement le composé **40a**, sous la forme d'un seul diastéréomère, avec 80% de rendement (Schéma 128). La formation de ce composé est le résultat d'un processus en cascade, catalysé par un complexe d'Au(I) et le DPP, mettant en jeu successivement une réaction de Pictet-Spengler, de cyclisation avec transfert concomitant de l'allyle et une hémiaminalisation. Le centre stéréogène quaternaire est créé au cours de ce procédé cascade, avec un contrôle total de la diastéréosélectivité.

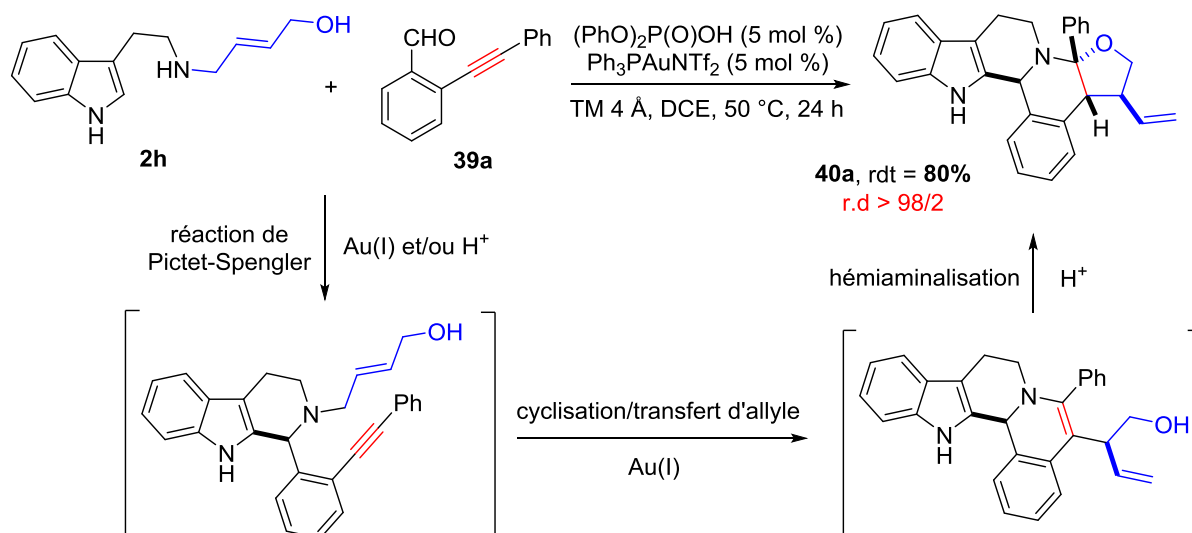


Schéma 128

La stéréochimie relative des centres stéréogènes du composé **40a** a été déterminée par étude RMN NOESY et confirmée par l'obtention d'un cliché de diffraction aux rayons X de ce composé (Figure 24).

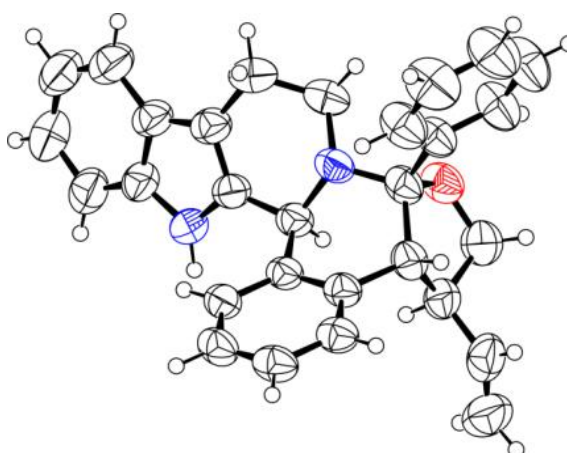


Figure 24

L'application de ce procédé aux aldéhydes **39d**, substitué par un noyau pyridine, et **39e**, substitué par un noyau aromatique pauvre en électrons a conduit à la formation des composés **40b** et **40c** avec 56% et 54% de rendement, respectivement. Ces deux composés ont été obtenus, à nouveau, avec une diastéréosélectivité totale (Schéma 129). En revanche l'utilisation de l'aldéhyde **39b**, substitué par une chaîne butyle, n'a pas permis d'obtenir le composé attendu.

Ce procédé cascade semble ainsi limité aux aldéhydes substitués par un noyau aromatique ou hétéroaromatique. Il combine catalyse par l'Au(I) et organocatalyse, une approche qui a suscité

beaucoup d'intérêt au cours des dernières années pour la synthèse rapide et sélective de produits complexes.^{131, 132}

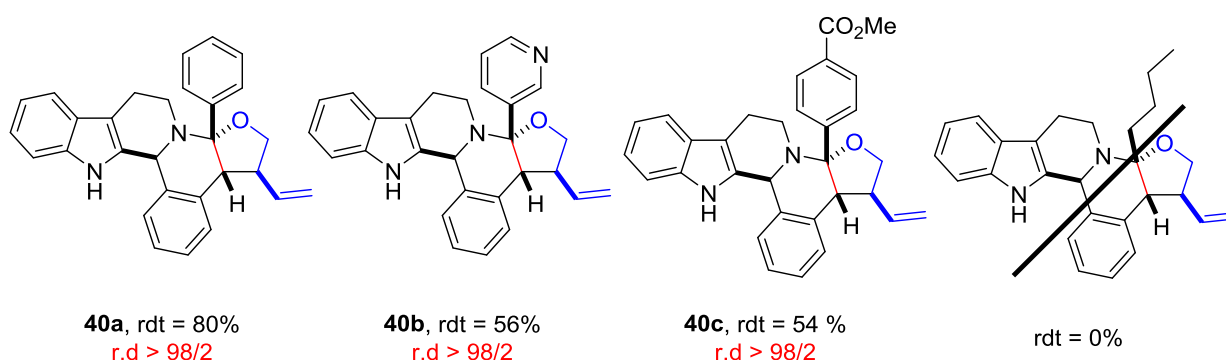
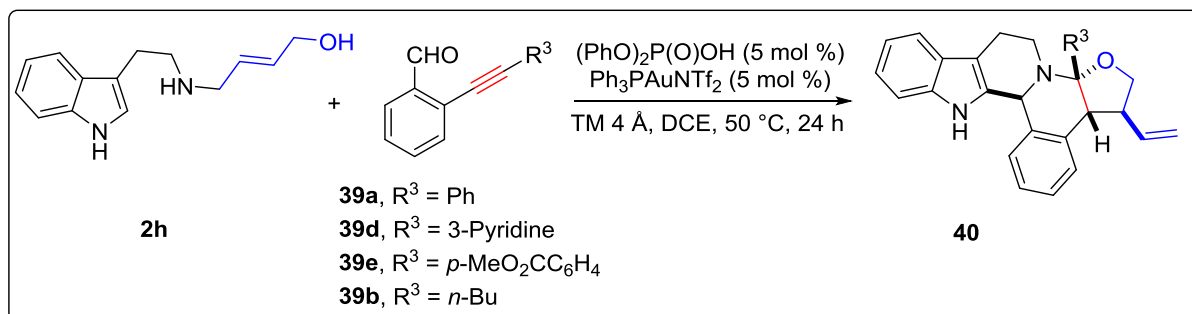


Schéma 129

3. Proposition mécanistique

En accord avec les données bibliographiques présentées au début de ce chapitre et les observations expérimentales effectuées, nous pouvons proposer un mécanisme pour la réaction aurocatalysée de cyclisation avec transfert d'allyle sur des tétrahydro- β -carbolines possédant une fonction alcyne.

¹³¹ Shao, Z.; Zhang, H. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2745-2755. (b) Hashmi, A. S. K.; Hubbert, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1010-1012. (c) Du, Z.; Shao, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 1337-1378. (d) Inamdar, S. M.; Konala, A.; Patil, N. T. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 15124-15135. (e) Chen, D.-F.; Han, Z.-Y.; Zhou, X.-L.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 2365-2377.

¹³² (a) Han, Z.-Y.; Xiao, H.; Chen, X.-H.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9182-9183. (b) Wang, C.; Han, Z.-Y.; Luo, H.-W.; Gong, L.-Z. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2266-2269. (c) Patil, N. T.; Mutyala, A. K.; Konala, A.; Tella, R. B. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3094-3096. (d) Liu, X.-Y.; Xiao, Y.-P.; Siu, F.-M.; Ni, L.-C.; Chen, Y.; Wang, L.; Che, C.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 7208-7219. (e) Gregory, A. W.; Jakubec, P.; Turner, P.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4330-4333. (f) He, Y.-P.; Wu, H.; Chen, D.-F.; Yu, J.; Gong, L.-Z. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 5232-5237. (g) Patil, N. T.; Raut, V. S.; Tella, R. B. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 570-572. (h) Calleja, J.; Gonzalez-Perez, A. B.; de Lera, A. R.; Alvarez, R.; Fananas, F. J.; Rodriguez, F. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 996-1007. (i) Shinde, V. S.; Mane, M. V.; Vanka, K.; Mallick, A.; Patil, N. T. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 975-979.

En effet, un résultat expérimental nous permet de définir que le mécanisme de transfert d'allyle est intramoléculaire et concerté. La réaction entre la *N*-cinnamyle tryptamine **2e** et l'aldéhyde **39a**, passant intermédiairement par la tétrahydro- β -carboline correspondante **37d**, a conduit à la formation du composé pentacyclique **38r**, présentant un groupement allylique branché (Schéma 130). Le rendement est de 88% et la diastéréosélectivité totale. Un tel niveau de régiosélectivité dans le cas du transfert d'un cinnamyle est généralement caractéristique d'un mécanisme concerté. Dans le cas d'une migration dissociative, passant par un cation allylique intermoléculaire, une faible diastéréosélectivité et régiosélectivité seraient attendues.

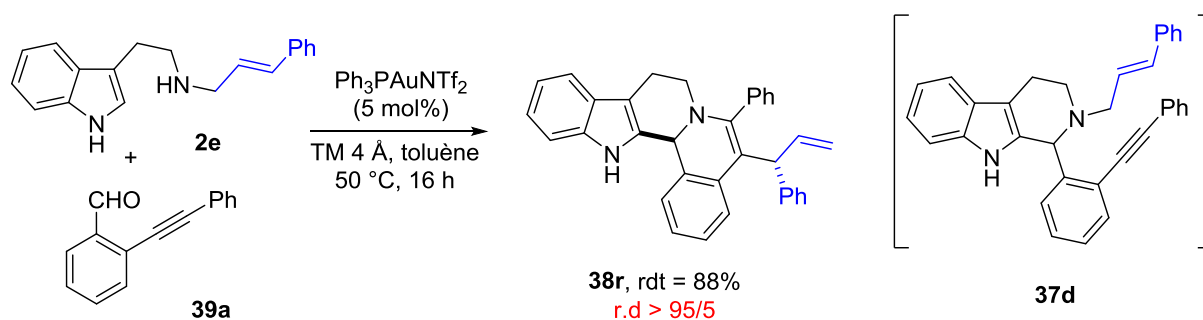
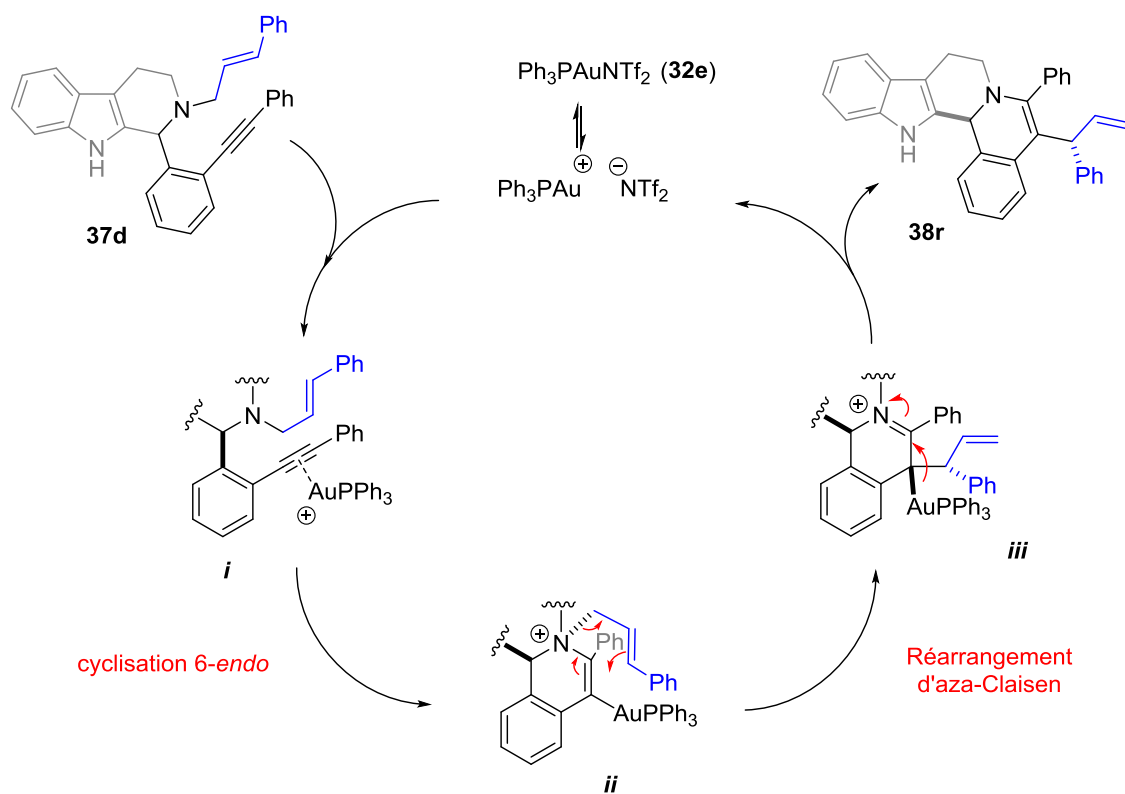


Schéma 130

Notre hypothèse mécanistique est la suivante : après la réaction de Pictet-Spengler, catalysée par le complexe d'Au(I) **32e**, la seconde étape, correspondant à la réaction aurocatalysée de cyclisation avec transfert concomitant du groupement cinnamyle, est initiée par la complexation du complexe d'Au(I) sur la fonction alcyne de la tétrahydro- β -carboline **37d** (Schéma 131). L'intermédiaire **i** subit l'addition nucléophile de la fonction amine sur la triple liaison activée, ce qui conduit à la formation d'un ion ammonium quaternaire **ii**, par une cyclisation de type 6-*endo-dig*. Une réaction d'aza-Claisen, correspondant à un réarrangement [3,3] sigmatropique suprafacial, intervient ensuite pour conduire à l'intermédiaire iminium **iii**, où un centre stéréogène supplémentaire a été créé avec une haute diastéréosélectivité. Une étape de déauration de **iii** permet ensuite la libération du produit désiré **38r**.



4. Vers une version énantiosélective de la réaction

Afin de développer une version énantiosélective de cette méthodologie, nous avons testé différents catalyseurs capables de réaliser des réactions de Pictet-Spengler énantiosélectives. En effet, dans le chapitre 1, nous avons montré que différents types de catalyseurs pouvaient réaliser ces réactions, tels que les acides phosphoriques dérivés du BINOL ou SPINOL ou les thiourées chirales.

Au sein du laboratoire, les quatre acides phosphoriques dérivés du BINOL **8a-d**, du SPINOL **9b** et la thiourée **41** sont disponibles et ont été testés dans la réaction de Pictet-Spengler énantiosélective (Schéma 132).

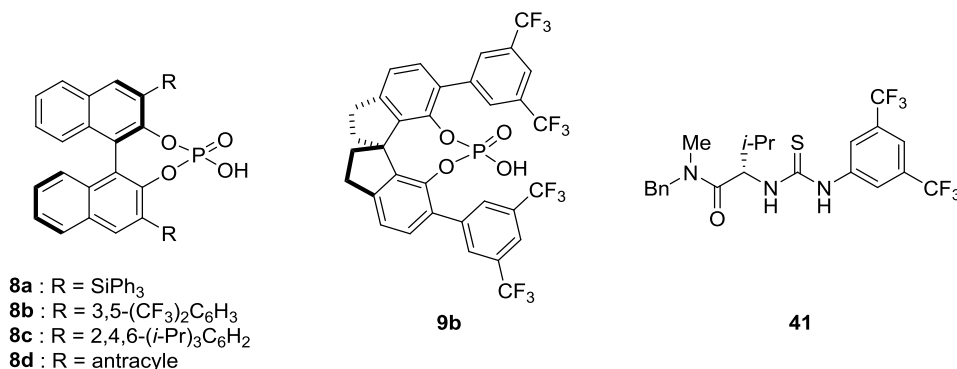
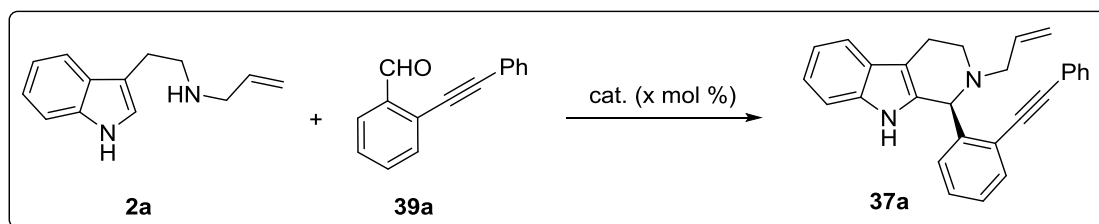


Schéma 132

a. Évaluation des catalyseurs pour la réaction de Pictet-Spengler énantiosélective

Pour commencer cette étude, nous avons évalué l'utilisation de la thiourée chirale **41**. Conformément aux observations effectuées par Jacobsen^{33, 34} et Seidel,³⁵ mettant en évidence la nécessité de travailler avec une tryptamine riche en électrons, nous avons commencé ce travail avec la tryptamine **2b**, substituée par un groupement méthoxy en position 5 du noyau indolique et non protégée.

Nous avons, dans un premier temps, reproduit les conditions réactionnelles de Jacobsen avec l'aldéhyde **39a**. Avec R² = H, l'utilisation de 20 mol% de **41** et de 30 mol% d'acide benzoïque, dans le toluène à température ambiante, a permis d'obtenir la tétrahydro- β -carboline correspondante **37e** avec 98% de rendement et un excellent excès énantiomérique de 95% (*entrée 1, Tableau 20*). En réalisant la réaction en présence de la *N*-allyl tryptamine **2a**, dans les mêmes conditions catalytiques, nous avons observé une forte chute du rendement ainsi que de l'excès énantiomérique en **37f**, mesuré à 60% (*entrée 2, Tableau 20*). Le changement d'additif a permis d'augmenter le rendement à 90% et l'excès énantiomérique à 65% (*entrée 3, Tableau 20*). Malgré tout, l'excès énantiomérique demeure faible dans le cas de **2a**, et cette méthode, utilisant la thiourée chirale **41**, est vraisemblablement limitée aux tryptamines déprotégées (R² = H).

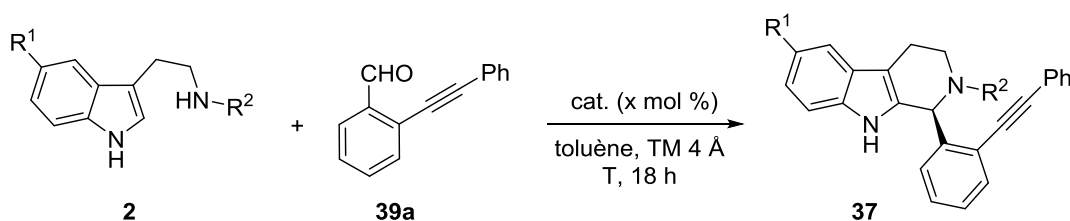
Nous avons, par conséquent, testé l'acide phosphorique chiral **8c**, avec une charge catalytique de 2 mol%, en mettant en réaction **2a** et **39a** dans le toluène à température ambiante. La

réaction effectuée a conduit à l'obtention de **37a** avec 82% d'excès énantiomérique et un rendement de 77% (entrée 4, Tableau 20).

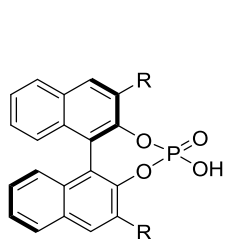
L'augmentation de la charge catalytique de **8c** à 5 mol% et de la température à 50 °C a permis d'augmenter l'excès énantiomérique à 85% ainsi que le rendement à 90% (entrée 5, Tableau 20). Dans la suite de l'étude, différents acides phosphoriques ont été testés dans ces conditions.

L'acide phosphorique dérivé du SPINOL **9b** a permis d'isoler **37a** avec 86% d'excès énantiomérique, avec un rendement de 67% (entrée 6, Tableau 20). L'acide phosphorique **8b**, dérivé du BINOL, a permis d'obtenir **37a** avec 90% de rendement et 77% d'excès énantiomérique (entrée 7, Tableau 20). De façon surprenante, aucune trace du composé **37a** n'a été observée lorsque nous avons utilisé les acides **8a** ou **8d** (entrées 8 et 9, Tableau 20).

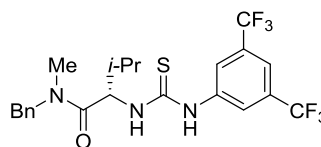
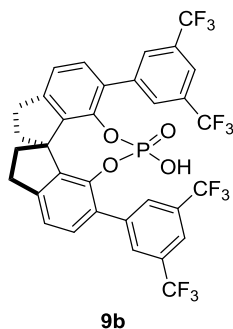
Tableau 20



Entrée	R ¹	R ²	Cat (x mol%)	Additif (y mol%)	T (°C)	37 , rdt (%)	ee (%)
1	OMe	H	41 (20)	PhCOOH (30)	ta	37e , 98	95
2	OMe	allyle	41 (20)	PhCOOH (30)	ta	37f , 65	60
3	OMe	allyle	41 (20)	<i>p</i> -NO ₂ PhCOOH (30)	ta	37f , 90	65
4	H	allyle	8c (2)	-	ta	37a , 77	82
5	H	allyle	8c (5)	-	50	37a , 90	85
6	H	allyle	9b (5)	-	50	37a , 67	86
7	H	allyle	8b (5)	-	50	37a , 90	77
8	H	allyle	8a (5)	-	50	37a , 0	-
9	H	allyle	8d (5)	-	50	37a , 0	-



8a : R = SiPh₃
8b : R = 3,5-(CF₃)₂C₆H₃
8c : R = 2,4,6-(*i*-Pr)₃C₆H₂
8d : R = antracyle



41

L'acide phosphorique **8c** permet ainsi d'accéder à la tétrahydro- β -carboline **37a** avec 85% d'excès énantiomérique (*entrée 5, Tableau 20*).

b. Étude de conditions réactionnelles en un seul pot pour la réaction cascade

Par la suite, nous avons travaillé à l'établissement de conditions réactionnelles permettant de réaliser la séquence cascade de Pictet-Spengler et cyclisation en un seul pot, en version énantiosélective. Pour tous les essais que nous avons effectués, nous avons établi des paramètres constants valables pour toute l'étude, tels que :

- Température du mélange réactionnel : 50 °C, sauf exception
- Présence de tamis moléculaire 4 Å, nécessaire pour la réaction de Pictet-Spengler
- 5 mol% d'acide phosphorique chiral
- 5 mol% du catalyseur d'Au(I)

Nous avons commencé l'étude par un essai en conditions orthogonales. L'utilisation de l'acide phosphorique **9b** et du catalyseur **32e**, dans le DCE a permis d'isoler **38a** avec 95% de rendement mais un très faible excès énantiomérique de 4% (*Schéma 133*).

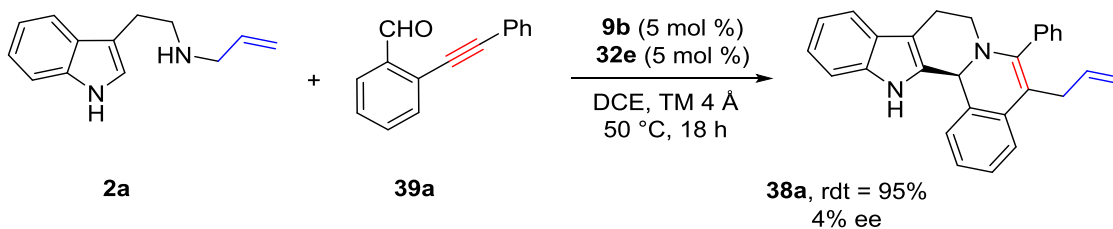


Schéma 133

Effectuer la réaction en conditions orthogonales provoque donc une forte érosion de l'excès énantiomérique. Ceci s'explique aisément puisque nous avons montré précédemment que la réaction de Pictet-Spengler pouvait être catalysée par le complexe d'Au(I). Vraisemblablement, il y a ici une compétition entre l'acide phosphorique et les complexes d'Au(I) pour catalyser la réaction de Pictet-Spengler, au détriment du contrôle de l'asymétrie. C'est pourquoi nous avons ensuite travaillé sur des conditions réactionnelles séquentielles, avec l'ajout du catalyseur d'Au(I) après que la réaction de Pictet-Spengler soit complète (*i.e* 5 h).

L'addition du complexe **32e** ($\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$), après 5 h de réaction de Pictet-Spengler, catalysée par l'acide phosphorique **9b** a permis d'isoler **38a** avec un très bon rendement, mais avec un faible excès énantiomérique de 33% (*Schéma 134*). L'utilisation de l'acide phosphorique **8c** n'a pas permis de dépasser 10% d'excès énantiomérique. Quelle que soit la source d'acide phosphorique, nous avons également constaté une forte érosion de l'excès énantiomérique en conditions séquentielles.

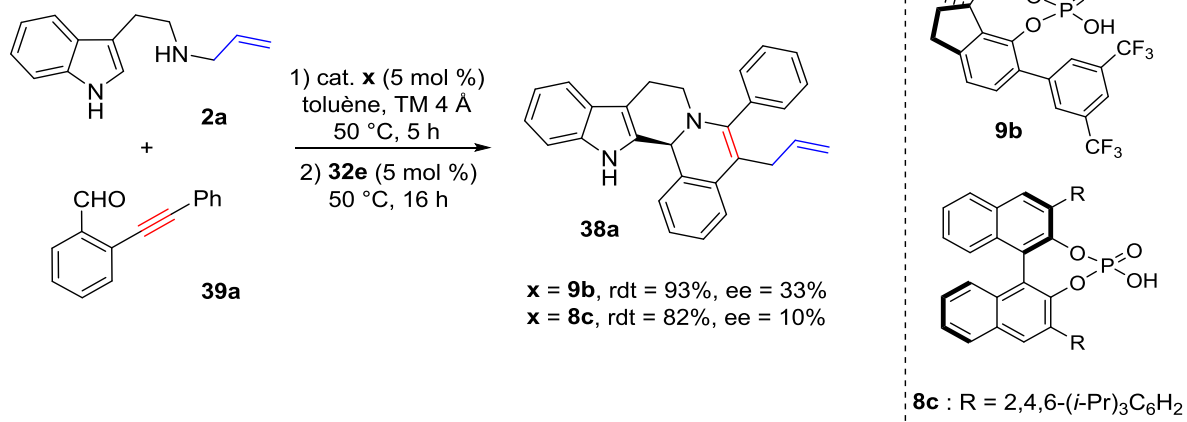


Schéma 134

Nous avons alors tenté de développer un procédé séquentiel, avec une filtration du brut réactionnel, une fois la réaction de Pictet-Spengler terminée (5 h) afin d'éliminer l'acide phosphorique. En présence de **32b** et en utilisant le DCE comme solvant pour l'étape de cyclisation, un excès énantiomérique de 51% de **38a** a été mesuré (Schéma 135). La réalisation de l'étape de cyclisation à température ambiante a permis de limiter le phénomène de racémisation puisque l'excès énantiomérique de **38a** est de 78%. Malgré tout, une diminution de l'excès énantiomérique est observée par rapport à la réaction de Pictet-Spengler réalisée indépendamment avec **8c** dans le toluène (entrée 5, Tableau 20).

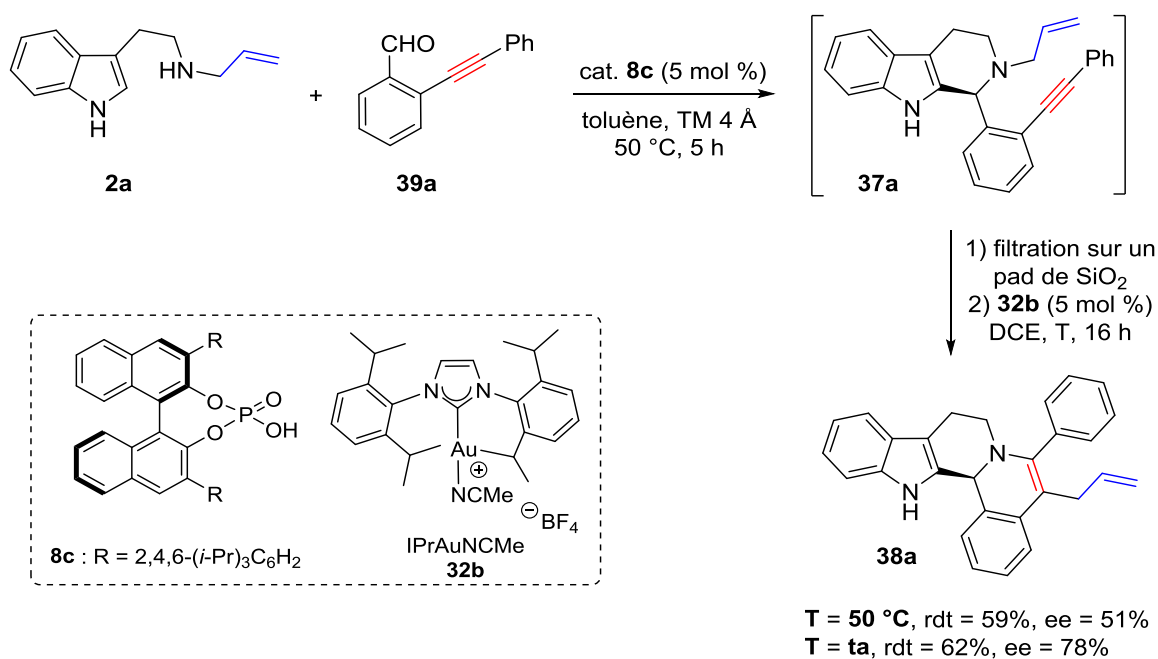


Schéma 135

Quel que soit le protocole utilisé pour ce procédé cascade, il apparaît clairement que le catalyseur d'Au(I) provoque l'érosion de l'excès énantiomérique du produit de Pictet-Spengler intermédiaire **37a** ou du produit pentacyclique final **38a**.

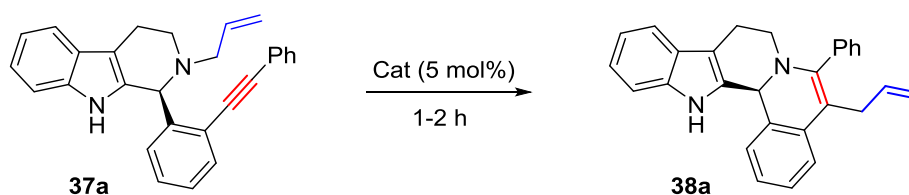
• Tests d'érosion de l'excès énantiomérique

Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons effectué plusieurs réactions. Pour cela, nous avons soumis différents lots de la tétrahydro-β-carboline **37a** énantiomériquement enrichie, à différents complexes d'Au(I), dans différentes conditions réactionnelles.

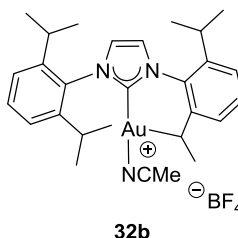
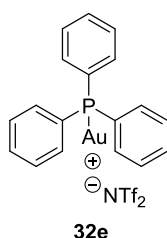
Le catalyseur **32e** convertit la tétrahydro-β-carboline en **38a** à 50 °C dans le DCE, mais provoque une racémisation quasi-totale (ee < 3%) (entrée 1, Tableau 21). Il apparaît évident que **32e** catalyse une réaction de rétro-Pictet-Spengler qui explique la perte de l'information chirale.²⁸

En revanche, le processus de racémisation est moins prononcé dans le cas de l'utilisation du catalyseur **32b**, puisque **38a** a été obtenu avec 58% d'excès énantiomérique, dans le toluène à 35 °C en une heure (entrée 2, Tableau 21). De plus, en réalisant la même réaction à température ambiante en deux heures, l'excès énantiomérique du composé **38a** a été mesuré avec 84% (entrée 3, Tableau 21). L'érosion est ainsi limitée quand le catalyseur **32b** est utilisé à température ambiante.

Tableau 21



Entrée	37a , ee (%)	cat	Solvant	T (°C)	38a , rdt (%)	38a , ee (%)
1	80	32e	DCE	50	n.d	3
2	77	32b	toluène	35	Quant.	58
3	85	32b	toluène	ta	77	84



Enfin, nous avons vérifié si les complexes d'Au(I) sont responsables de l'érosion de l'excès énantiomérique du composé final énantiomériquement enrichi **38a** ou de la tétrahydro- β -carboline intermédiaire **37a**.

Pour cela, nous avons mis le composé pentacyclique **38a** (ee = 78%) en présence du complexe d'Au(I) **32e**, et nous avons constaté après 18 h d'agitation dans le DCE, que l'excès énantiomérique avait été érodé partiellement (ee = 50%). Le catalyseur **32b** permet, quant à lui, de conserver l'excès énantiomérique dans les mêmes conditions réactionnelles (Schéma 136).

Il est donc vraisemblable que le catalyseur de **32e** soit capable d'épimériser à la fois les composés **37a** et **38a**. Le catalyseur carbénique **32b**, quant à lui, permet de limiter l'érosion des deux composés. Cette différence de comportement réside certainement dans la nature du ligand du complexe, qui module l'électrophilie et la réactivité de l'or.

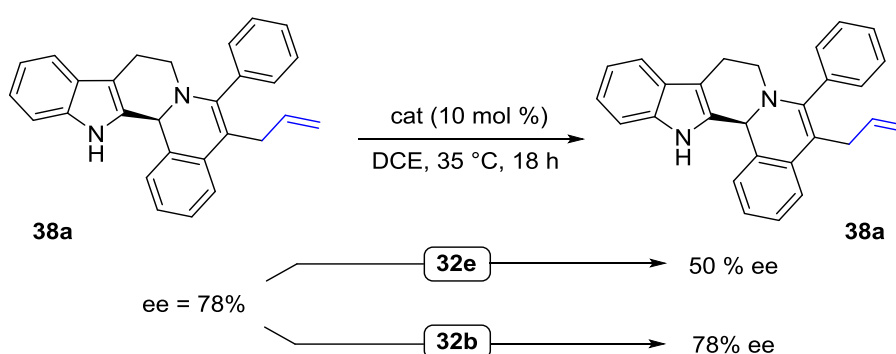


Schéma 136

Au travers tous ces résultats, il apparaît délicat de développer une version asymétrique de cette réaction tandem de Pictet-Spengler et cyclisation, en raison du phénomène d'épimérisation.

Des efforts en ce sens seront toutefois effectués, en privilégiant l'utilisation d'un protocole séquentiel et d'un catalyseur d'Au(I) possédant un ligand carbénique, limitant ainsi le phénomène d'épimérisation.

5. Conclusion

La réaction tandem aurocatalysée de Pictet-Spengler et cyclisation avec transfert concomitant d'allyle, par réaction entre des tryptamines *N*-allylées et des 2-alcynylarylaldéhydes, a permis de synthétiser un grand nombre de composés pentacycliques présentant une large diversité structurale. Ainsi 18 composés pentacycliques ont été obtenus avec de très bons rendements (Schéma 137).

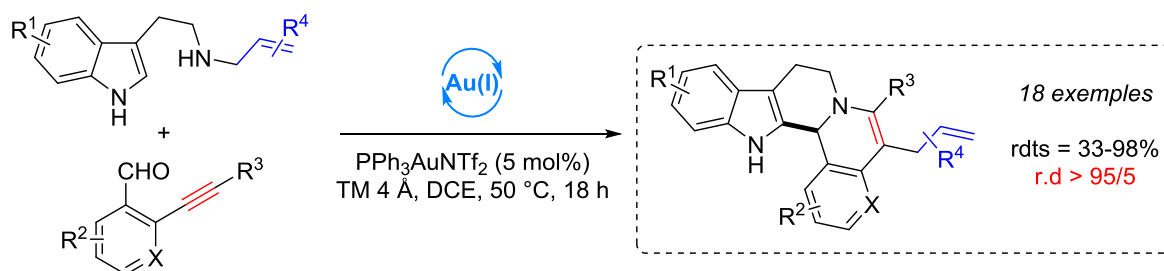


Schéma 137

De plus, l'introduction d'un groupement allylique possédant une fonction hydroxyle libre a permis d'obtenir des composés avec une complexité moléculaire très élevée. Ces composés sont le résultat d'un procédé en cascade, catalysé par un complexe d'Au(I) et par le DPP, mettant en jeu des réactions de Pictet-Spengler, de cyclisation avec transfert concomitant de l'allyle et une hémiaminalisation (Schéma 138).

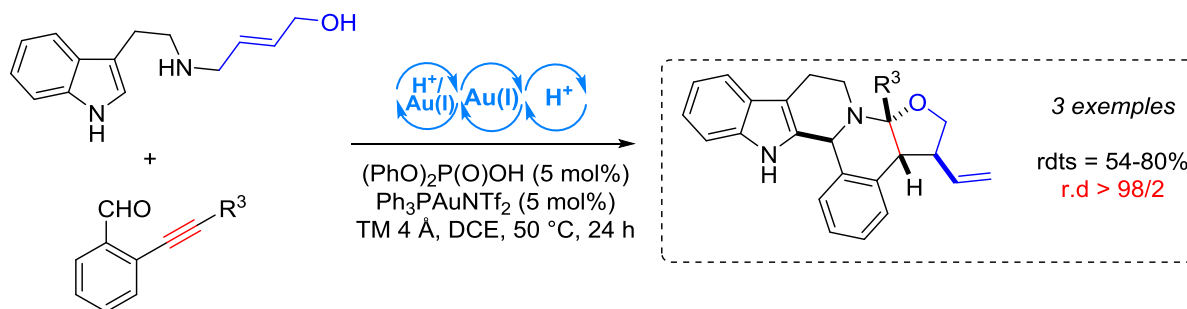


Schéma 138

Les premières études sur le développement d'une version asymétrique ont montré la complexité d'établir un système catalytique et un protocole permettant la synthèse de ces dérivés indoliques polycycliques avec un fort excès énantiomérique. Toutefois, l'utilisation d'un protocole séquentiel et des complexes d'Au(I) carbéniques devrait permettre de développer avec succès une telle approche.

V. Conclusion et perspectives

Au cours de ce chapitre, nous avons étudié et développé deux stratégies d'accès à des composés indoliques polycycliques par utilisation de complexes d'Au(I) dans des réactions de cyclisation sur des fonctions allènes et alcynes, impliquant le transfert concomitant du groupement allylique porté par l'atome d'azote d'une tétrahydro-β-carboline. L'étendue et les limites de ces réactions ont été étudiées, ainsi que les mécanismes réactionnels de chacune d'elles. Cette réactivité sur les fonctions alcynes est peu commune dans la littérature et la réactivité sur les allènes n'est pas connue.

Nous envisageons d'étendre cette réactivité à des modèles simplifiés, dénués de leur partie indolique. En effet, des composés azotés, substitués par un groupement allylique linéaire et présentant une fonction alcyne disubstituée, seront susceptibles de subir une addition nucléophile de l'azote, catalysée par un complexe d'Au(I). Combinée au transfert concomitant d'allyle, des composés bicycliques présentant un centre stéréogène pourront être obtenus (Schéma 139).

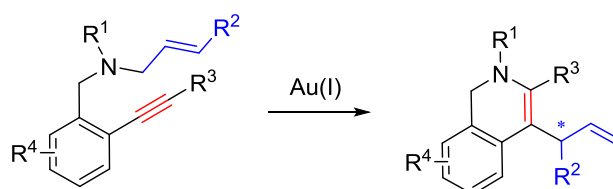


Schéma 139

Ces motifs 1,2-dihydroisoquinoléines chiraux se retrouvent dans des produits naturels tels que la Phaedranamine ou encore la Lycorine, qui possèdent des activités biologiques anti-protozoaires et cytotoxiques, respectivement (Schéma 140). De plus, ces composés peuvent être aisément fonctionnalisés pour conduire à des tétrahydroisoquinoléines.

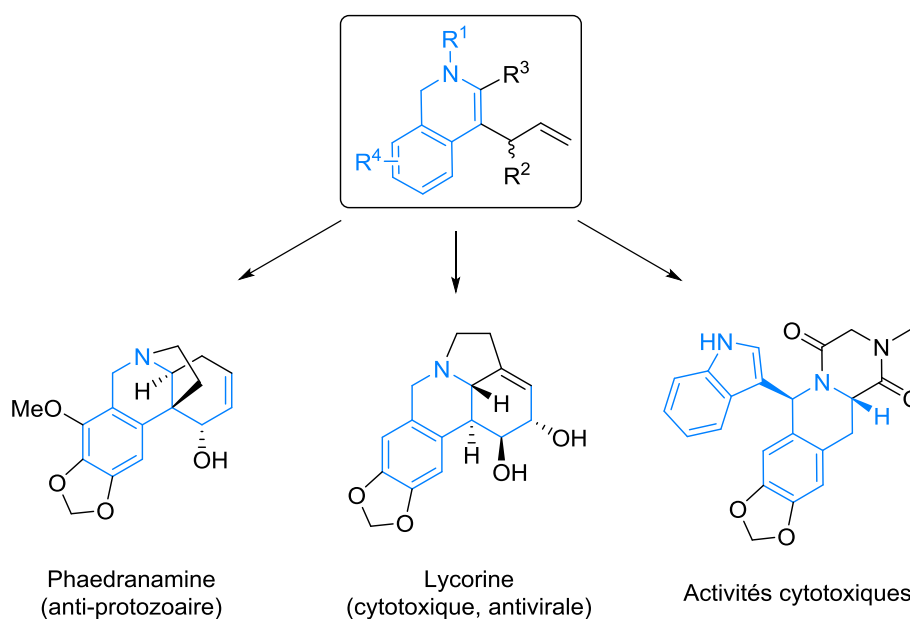


Schéma 140

L'utilisation de complexes d'Au(I) chiraux devrait permettre le contrôle de ce centre stéréogène créé, en contrôlant le transfert du groupement cinnamyle de manière énantiosélective à partir de l'intermédiaire *i*, résultant de la réaction de cyclisation aurocatalysée, pour mener au composé substitué par un groupement allylique branché énantioenrichi *ii*. Ce dernier pourrait ensuite conduire au composé bicyclique énantio pur désiré (Schéma 141).

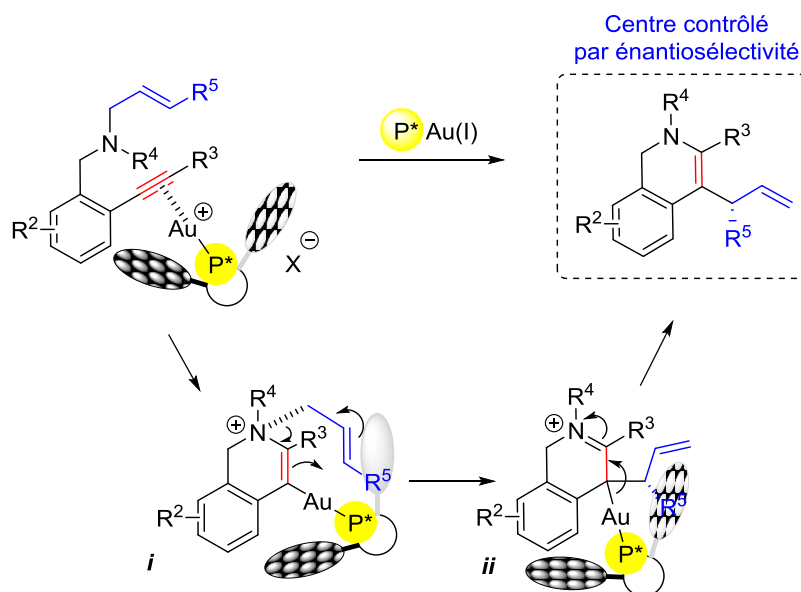


Schéma 141

De plus, nous avons constaté précédemment que l'utilisation d'une tryptamine substituée par un groupement allylique possédant une fonction hydroxyle libre permet l'obtention de composés présentant une fonction hémiaminal quaternaire. Sur la base de ces résultats, nous envisageons de développer cette réactivité sur des modèles simples possédant une fonction alcyne et une fonction amine substituée par un groupement (*E*)-4-hydroxybut-2-én-1-yle. Cela permettrait d'obtenir des composés issus d'une réaction de cyclisation aurocatalysée par des complexes d'Au(I) chiraux, suivie d'une réaction cascade catalysée par le DPP permettant la fermeture du cycle hémiaminal (Schéma 142).

Les composés potentiellement obtenus énantiosélectivement, présenteraient des squelettes hémiaminal chiraux d'un grand intérêt synthétique et potentiellement biologiquement actifs. Ce motif se retrouve par exemple dans la Subincanine qui possède une activité cytotoxique sur certaines cellules tumorales.

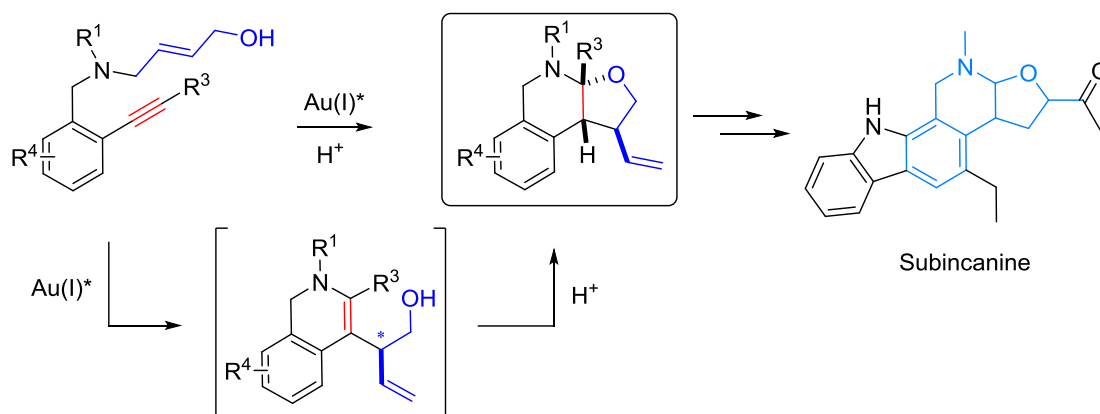


Schéma 142

En se basant sur le travail effectué dans ce chapitre sur les réactions aurocatalysées sur une fonction allène, nous envisageons également d'étudier la réactivité de cyclisation avec transfert concomitant du groupement allylique sur des modèles simplifiés. En effet, la réaction de cyclisation avec transfert d'un groupement allylique linéaire catalysée par des complexes d'Au(I) chiraux sur un modèle simplifié nous permettrait d'obtenir des composés cycliques résultant d'une fermeture de cycle 5-*exo* où le groupement allylique serait transféré de manière énantiopure (*Schéma 143*).

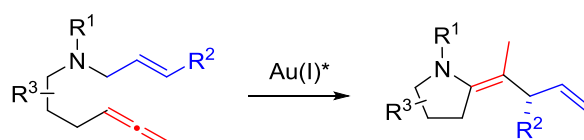


Schéma 143

Par analogie avec la fonction alcyne, l'utilisation de composés possédant une fonction amine substituée par un groupement (*E*)-4-hydroxybut-2-én-1-yle, permettrait de développer un procédé cascade catalysé par un complexe chiral d'Au(I) et par le DPP (*Schéma 144*). En effet, le composé résultant de la réaction de carbomamination pourrait ensuite subir une réaction cascade d'hémi-aminalisation catalysée par le DPP, conduisant au composé bicyclique correspondant.

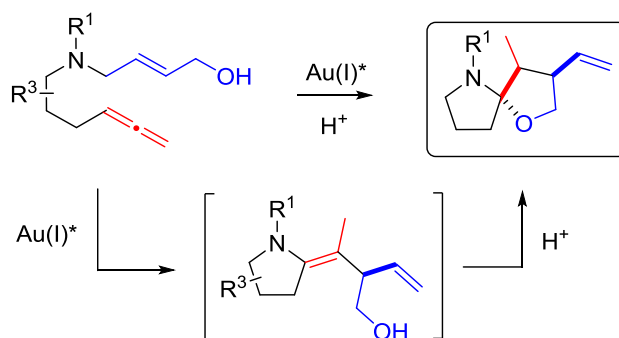


Schéma 144

Chap. 4 : Synthèse d'aminotétralines

I. Contexte

Au chapitre 1, lors de l'étude de la réaction de Pictet-Spengler catalysée par des acides phosphoriques chiraux entre les *N*-allyl tryptamines et les allénaldéhydes, nous avons observé un résultat inattendu qui a été exploité et développé pour la synthèse d'aminotétralines.

L'utilisation de l'allénaldéhyde 1,3-disubstitué **3f** avait, en effet, conduit à la formation d'un composé inattendu **42a**. En effet, dans les conditions réactionnelles mises au point pour effectuer les réactions de Pictet-Spengler avec un organocatalyseur achiral (5 mol% de diphénylphosphate, dans le toluène à 70 °C) nous avons observé la formation du composé **42a** en mélange avec les 2 diastéréomères attendus **1va** et **1vb** (Schéma 145). Différentes analyses RMN nous ont permis de déterminer la structure de ce composé tricyclique, possédant un motif 1-aminotétraline.

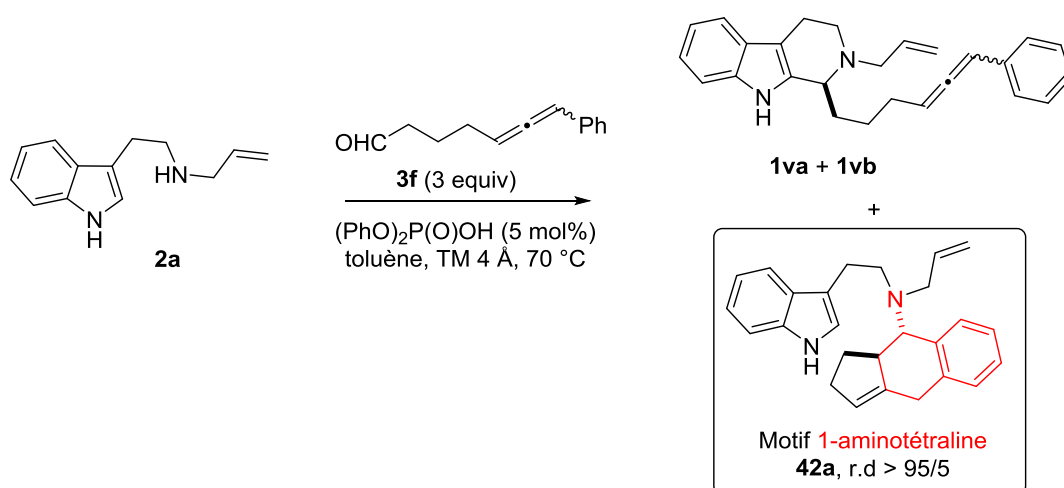


Schéma 145

II. Les aminotétralines dans la littérature

Les 1-aminotétralines sont des composés bicycliques dont l'un des deux cycles est saturé et substitué en position 1 par une amine (Figure 25). Ce motif structural est peu présent dans la littérature mais il est malgré tout très intéressant à étudier.

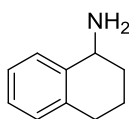


Figure 25

L'intérêt pour les 1-aminotétralines est principalement dû aux propriétés antipsychotiques de certains de ces composés mis en évidence par Sarges, un chercheur de Pfizer.

À partir de 1973, il s'est intéressé à cette classe de composés et a étudié leur synthèse et leurs activités biologiques.¹³³ En partant de composés bicycliques portant une fonction cétone, il a développé deux voies d'accès, basées sur la formation intermédiaire d'une oxime ou d'une imine suivie d'une étape d'hydrogénation palladocatalysée, permettant l'accès à des 1-aminotétralines de manière énantiosélective après résolution du mélange racémique (*Schéma 146*).

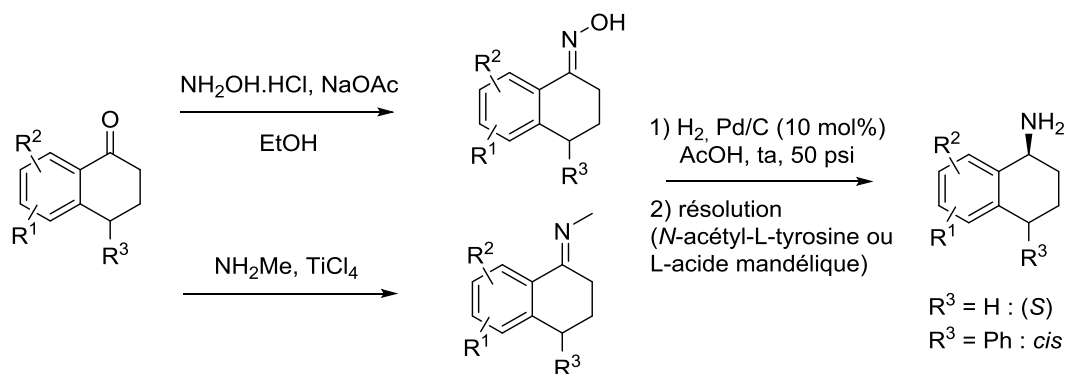


Schéma 146

Ces travaux ont engendré d'importantes découvertes dans le développement de médicaments antidépresseurs ; en 1985 la première synthèse de la (+)-sertraline a été brevetée et a permis à Pfizer de commercialiser en 1991 cet antidépresseur sous le nom de Zoloft®.¹³⁴ Ce composé est un inhibiteur sélectif de la recapture de la Sérotonine et était le 2^{ème} antidépresseur le plus prescrit en 2011, avec 37 millions de prescriptions (*Figure 26*).

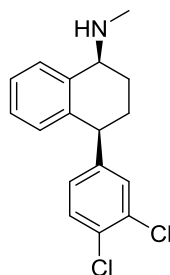


Figure 26: Structure de la (+)-sertraline

Malheureusement, ce composé a été incriminé dans plusieurs pays dans des cas de crimes commis par des patients sous traitement à base de Sertraline, non connus pour leur violence.

¹³³ (a) Sarges, R.; Tretter, J. R.; Tenen, S. S.; Weissman, A. J. *Med. Chem.* **1973**, *16*, 1003-1011. (b) Sarges, R. J. *Org. Chem.* **1975**, *40*, 1216-1224.

¹³⁴ Welch WM, Harbert CA, Koe K, Kraska AR. Antidepressant derivatives of *cis*-4-phenyl-1,2,3,4-tétrahydro-1-naphthalenamine. U.S. Patent 4, 536, 518, 1985.

La synthèse brevetée par Pfizer met en jeu deux réactions de Friedel-Crafts et un dédoublement cinétique du mélange de diastéréomères, avec les acides L- et D-mandéliques ou L- et D-camphresulfoniques (Schéma 147).

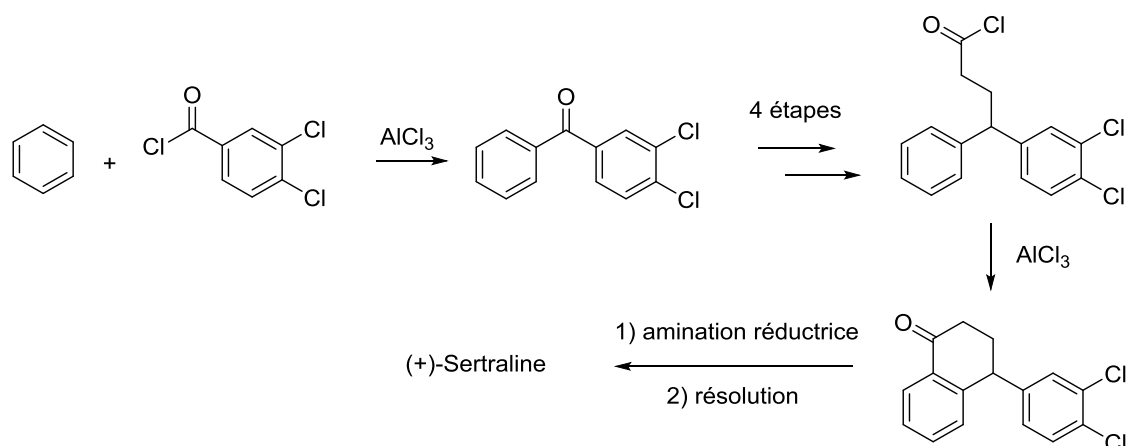


Schéma 147

De nombreux travaux de recherches ont ensuite été orientés vers la synthèse de 1-aminotétralines.¹³⁵

III. Synthèse d'1-aminotétralines par cyclisation d'énamines sur des allènes α -aromatiques

Après avoir obtenu fortuitement un composé de la série des 1-aminotétralines, nous avons tenté de comprendre et maîtriser cette nouvelle réactivité de manière à pouvoir, idéalement, accéder au choix à un produit issu de la réaction de Pictet-Spengler ou à l'aminotétraline correspondante.

1. Étude de la compétition entre la réaction de Pictet-Spengler et la cyclisation en aminotétraline

La réaction de différents allénaldéhydes avec différentes *N*-allyl tryptamines a alors été étudiée en détail. Les conditions réactionnelles de la réaction de Pictet-Spengler, quand elle est

¹³⁵ (a) Quallich, G. J.; Woodall, T. M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 10239-10248. (b) Corey, E. J.; Gant, T. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5373-5522. (c) Ohmiya, H.; Makida, Y.; Li, D.; Tanabe, M.; Sawamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 879-889. (d) Chen, C. Y.; Reamer, R. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 293-295. (e) Grafton, M. W.; Farrugia, L. J.; Sutherland, A. J. *Org. Chem.* **2013**, *78*, 7199-7207. (f) Dagousset, G.; Erb, W.; Zhu, J.; Masson, G. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2554-2557.

menée à 70 °C, conduisent à l'obtention d'un mélange de tétrahydro- β -carboline **1v**, sous forme de deux diastéréomères, et de l'aminotétraline **42a**, dans un ratio de 71/29 et avec un rendement global de 64% (*entrée 1, Tableau 22*). La diminution de la température à 30 °C a permis l'obtention sélective du composé **1v** issu de la réaction de Pictet-Spengler avec 83% de rendement (*entrée 2, Tableau 22*).

Avec l'objectif de mieux comprendre cette divergence de réactivité, nous avons entrepris l'étude de cette réaction, en faisant varier plusieurs paramètres :

- la température
- la stœchiométrie des réactifs
- l'influence des substituants R^1 et R^2 , portés par le groupement aromatique ou le noyau indolique.

Ainsi, deux jeux de conditions réactionnelles ont été étudiés, l'un utilisant la tryptamine comme réactif limitant (conditions A), l'autre utilisant la tryptamine en excès (conditions B).

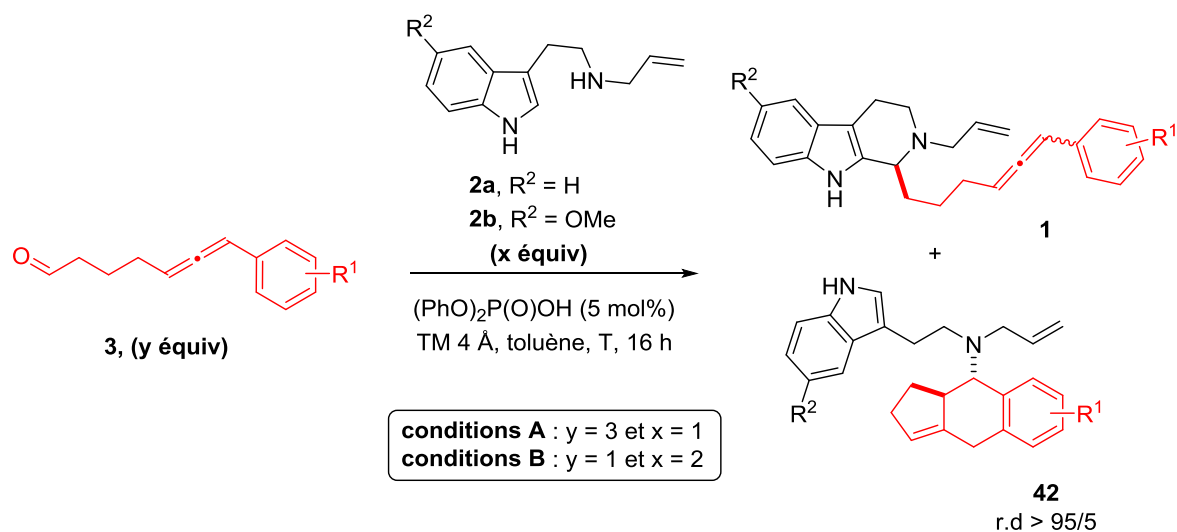
Quand un groupement aryle substitué par un atome de fluor a été utilisé dans les conditions A et à 30 °C, seul le produit issu d'une réaction de Pictet-Spengler **1w** a été obtenu avec 77 % de rendement (*entrée 3, Tableau 22*), de façon similaire au composé **1v** (*entrée 2, Tableau 22*).

De façon très intéressante, lorsque les **conditions A** ont été appliquées à 70 °C à un substrat avec un noyau indolique riche en électrons ($R^2 = \text{OMe}$), seul le produit de Pictet-Spengler **1y** a été obtenu, avec un excellent rendement (*entrée 4, Tableau 22*). Ce résultat contraste grandement avec l'expérience initiale menée avec $R^2 = \text{H}$ (*entrée 1, Tableau 22*), ce qui montre l'influence forte de la richesse électronique du noyau indolique.

En inversant la stœchiométrie des réactifs, dans les **conditions B** et avec un noyau indolique non substitué, nous avons obtenu le dérivé 1-aminotétraline **42a** comme unique produit de la réaction, avec un rendement de 66% (*entrée 5, Tableau 22*), bien que la réaction ait été menée à 70 °C. Des conditions réactionnelles similaires appliquées sur des substrats comportant un aryle pauvre en électrons ont toutes conduit aux composés tricycliques **42b-d** avec de bons rendements (*entrées 6-9, Tableau 22*), quelle que soit la position *ortho*, *méta* ou *para* du substituant électro-attracteur.

La 5-méthoxytryptamine **2b** a alors été engagée dans la réaction avec les aldéhydes **3f** et **3h**, dans les **conditions B**. Un mélange de produit issu de la réaction de Pictet-Spengler et du composé tricyclique **42f** a été obtenu avec un rendement de 74% et dans un ratio de 13/87 (*entrée 10, Tableau 22*). Ce résultat contraste avec celui obtenu avec un noyau indolique non substitué (*entrée 5, Tableau 22*), démontrant à nouveau la tendance à favoriser la réaction de Pictet-Spengler des noyaux indoliques riches en électrons.

Tableau 22



Entrée	Condition	T (°C)	3 , R^1	2 , R^2	Ratio A/B	1 , rdt (%)	42 , rdt (%)
1	A	70	3f , H	H	71/29	1v , 64	n.d
2	A	30	3f , H	H	100/0	1v , 83	-
3	A	30	3h , <i>p</i> -F	H	100/0	1w , 77	-
4	A	70	3f , H	OMe	100/0	1y , 87	-
5	B	70	3f , H	H	0/100	-	42a , 66%
6	B	70	3j , <i>p</i> -CF ₃	H	0/100	-	42b , 83%
7	B	70	3h , <i>p</i> -F	H	0/100	-	42c , 63%
8	B	70	3k , <i>m</i> -CF ₃	H	0/100	-	42d , 54%
9	B	70	3i , <i>o</i> -F	H	0/100	-	42e , 74%
10	B	70	3f , H	OMe	13/87	n.d	42f , 65%
11	B	70	3h , <i>p</i> -F	OMe	>10/90	n.d	42g , 65%

Cette étude montre que nous sommes en présence de deux processus compétitifs : la réaction de Pictet-Spengler et la cyclisation en 1-aminotétraline tricyclique **42** (Schéma 148). Les différentes conditions réactionnelles développées ont permis d'obtenir sélectivement l'un ou l'autre des produits. Toutefois, l'influence des substituants R^1 et R^2 portés respectivement par l'aryle de l'allène ou le noyau indolique restaure la compétition entre les deux processus dans certains cas. Le mécanisme suivant peut par conséquent être proposé.

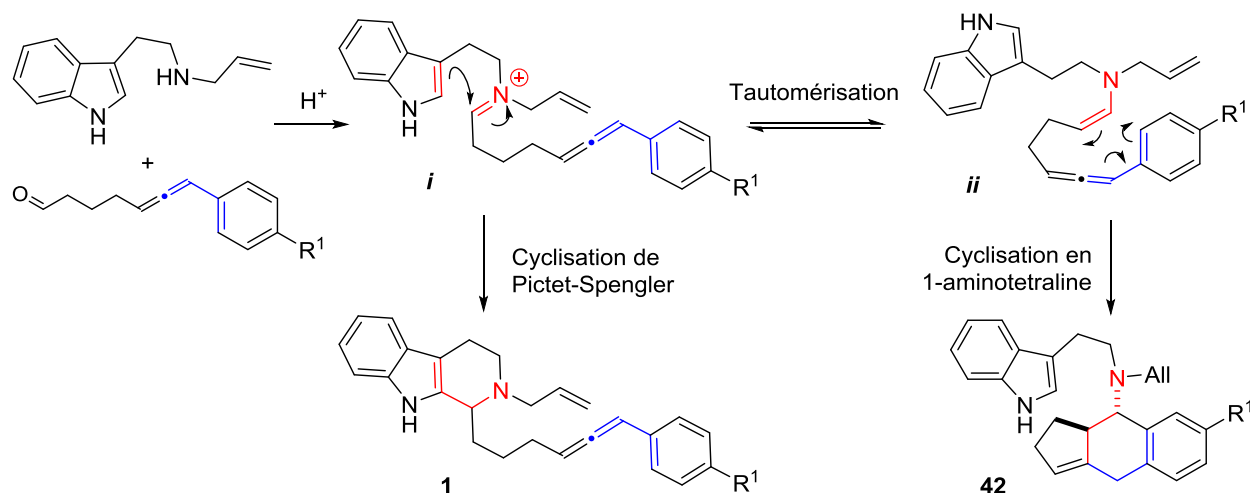


Schéma 148

La réaction entre une *N*-allyl tryptamine et l'aldéhyde conduit à un iminium intermédiaire *i*. Celui-ci est alors piégé par le noyau indolique, conduisant au produit de Pictet-Spengler **1** ou, alternativement, va évoluer vers une énamine *ii* par le biais d'une isomérisation. Cette énamine va alors subir une cyclisation avec la partie diénique du substrat (représentée en bleu), pour conduire au composé tricyclique correspondant **42**.¹³⁶

La stœchiométrie des différents réactifs joue un rôle important dans cette réaction. En effet, l'utilisation d'un excès d'aldéhyde permet de consommer rapidement la tryptamine par réaction avec l'aldéhyde et en déplaçant l'équilibre vers la forme iminium *i*. Inversement, lorsque la tryptamine est utilisée en excès, l'iminium est alors en présence d'un excès d'amine, qui pourrait alors faciliter l'isomérisation en énamine *ii* et ainsi favoriser le processus de cyclisation en 1-aminotétraline **42**. Il est également logique que l'utilisation de noyaux indoliques riches en électrons favorise le processus de Pictet-Spengler, en rendant rapide l'étape d'addition nucléophile du noyau indolique sur l'iminium intermédiaire.

Des essais complémentaires restent à effectuer afin d'étayer plus cette analyse, en particulier en travaillant dans les différentes conditions avec un noyau indolique pauvre en électron ($R^2 = \text{Br}, \text{CF}_3, \dots$).

¹³⁶ Le mécanisme de cette étape de cyclisation sera étudié et discuté plus loin dans le manuscrit.

2. Généralisation de la méthode aux amines secondaires

Dans cette réaction de synthèse sélective d'aminotétraline mise au point, la tryptamine joue le rôle d'une amine secondaire et l'indole est « spectateur ». Dans la suite de cette étude, nous avons généralisé cette réaction à l'utilisation d'amines secondaires autres que des tryptamines (*Schéma 149*).

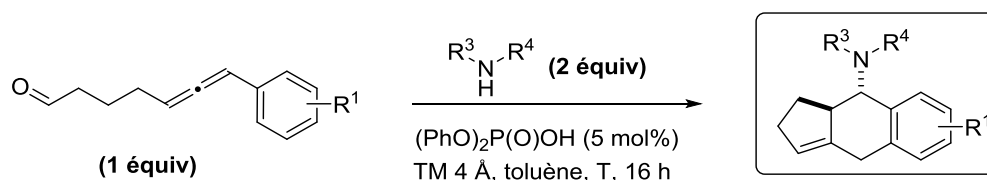


Schéma 149

a. Mise au point des conditions réactionnelles

Les conditions réactionnelles permettant l'accès aux composés tricycliques, possédant un motif 1-aminotétraline, par un procédé domino ont été étudiées. Les conditions réactionnelles initialement trouvées ont été reprises pour cette étude, notamment la stœchiométrie impliquant l'utilisation de l'allénaldéhyde comme réactif limitant. Pour simplifier cette étude, nous avons choisi de travailler avec une amine secondaire simple, telle que la diallylamine.

Dans les conditions réactionnelles classiques, le composé tricyclique **43a** a été obtenu avec un rendement de 69% (*entrée 1, Tableau 23*). L'absence d'acide ou de tamis moléculaire 4 Å, qui permet de piéger l'eau formée durant la réaction, a diminué fortement le rendement (*entrées 2 et 3, Tableau 23*).

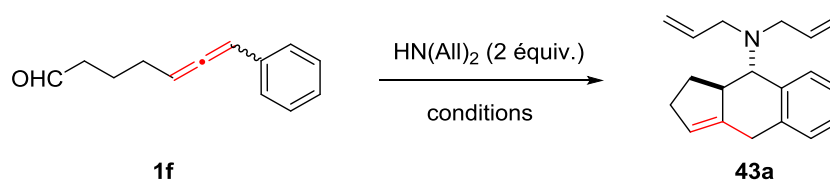
L'utilisation d'autres acides, comme l'acide trifluoroacétique ou l'acide *para*-toluène sulfonique (APTS) n'a pas permis d'augmenter le rendement en **43a** (*entrées 4 et 5, Tableau 23*).

En réalisant la réaction à température ambiante, nous avons constaté une diminution du rendement, puisque le composé tricyclique **43a** a été isolé avec 57% de rendement (*entrée 6, Tableau 23*).

Enfin, le CH_2Cl_2 , le THF ou le DMF se sont avérés de moins bons solvants que le toluène dans cette réaction (*entrées 7, 8 et 9, Tableau 23*).

Dans tous ces exemples, nous n'avons observé la formation que d'un seul diastéréomère, de stéréochimie relative *trans* entre les deux centres stéréogènes.

Tableau 23



Entrée	Solvant	Source d'acide	TM 4 Å	T (°C)	Rdt (%)
1	toluène	(PhO) ₂ P(O)OH	x	70	69
2	toluène	(PhO) ₂ P(O)OH	-	70	44
3	toluène	-	x	70	40
4	toluène	CF ₃ CO ₂ H	x	70	42
5	toluène	APTS	x	70	48
6	toluène	(PhO) ₂ P(O)OH	x	ta	57
7	CH ₂ Cl ₂	(PhO) ₂ P(O)OH	x	70	35
8	THF	(PhO) ₂ P(O)OH	x	70	47
9	DMF	(PhO) ₂ P(O)OH	x	70	61

Après avoir vérifié la compatibilité de cette méthode synthétique avec la diallylamine et optimisé les conditions réactionnelles, nous avons alors étudié l'étendue de la réaction et ses limites.

b. Étude de l'étendue de la réaction

Dans un premier temps, nous avons utilisé la diallylamine, avec laquelle nous avons réalisé l'optimisation initiale de notre réaction, et fait varier les substituants portés par le noyau aromatique de l'allénaldéhyde. En appliquant les conditions réactionnelles précédemment présentées, nous avons observé des résultats variables selon la nature du substituant R¹.

L'utilisation d'un groupement *para*-fluorophényle a permis d'obtenir le composé tricyclique **43b** avec 48% de rendement (Schéma 150).¹³⁷ La 1-aminotétraline **43c**, substituée par un groupement électrodonneur méthoxy, n'a pas été obtenue, alors que la présence d'un groupement électroattracteur a permis d'obtenir le composé **43d** correspondant avec un excellent rendement de 91%.

La réaction s'est avérée totalement régiosélective lorsque nous avons utilisé l'allénaldéhyde substitué par un groupe *mé*ta-trifluorométhyle **3k**, conduisant au composé **43e** avec 50% de rendement, sans que l'on ne puisse détecter la présence de l'autre isomère possible de la réaction. Enfin, la présence d'un atome de fluor en position *ortho* a conduit au composé désiré **43f** avec un

¹³⁷ Gobé, V.; Retailleau, P.; Guinchard, X. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5438–5441.

rendement de 72%. L'ensemble des composés tricycliques ont été obtenus sous forme des diastéréomères *trans*.

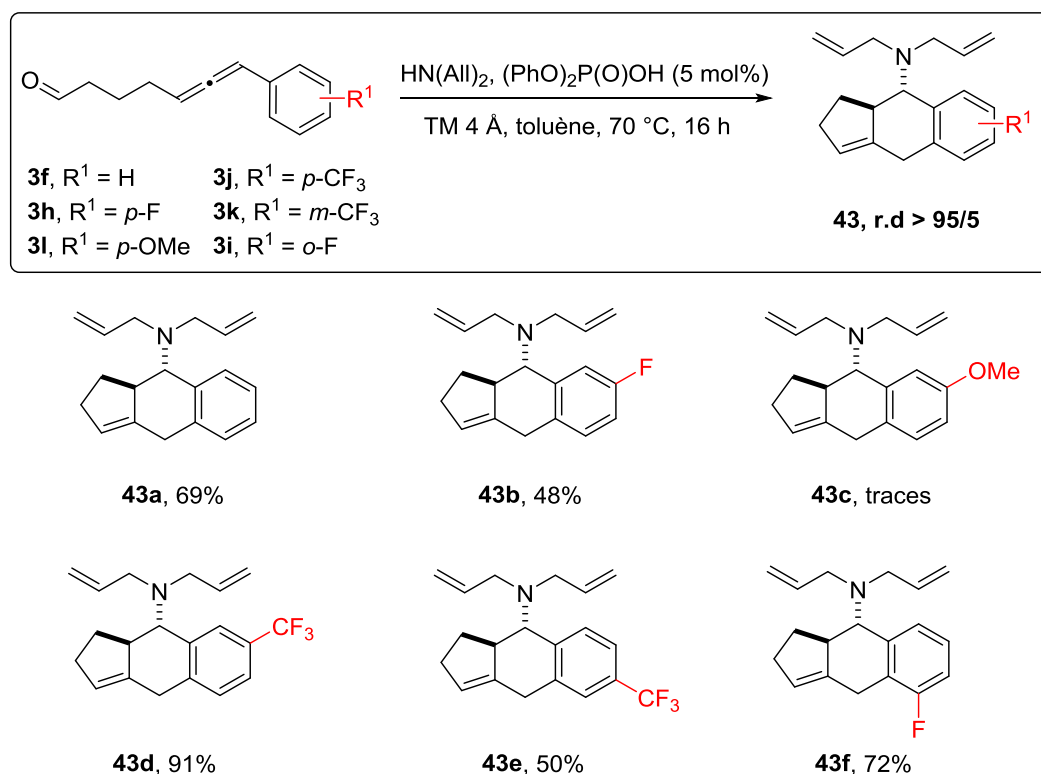


Schéma 150

Nous avons ensuite utilisé l'allénaldéhyde non-substitué **3f** et fait varier l'amine secondaire utilisée. L'utilisation d'amines secondaires, cycliques ou acycliques, a permis d'obtenir les 1-aminotétralines **44** souhaitées avec un contrôle total de la diastéréosélectivité.

Le composé tricyclique **44a** possédant une fonction diméthylamine a été obtenu avec 63% de rendement (*entrée 1, Tableau 24*). L'utilisation de la benzylméthylamine a conduit à l'obtention du produit correspondant **44b** avec 70% de rendement (*entrée 2, Tableau 24*). La morpholine et l'azépane ont conduit aux composés **44c** et **44d** avec 62 et 68% de rendement (*entrées 3 et 4, Tableau 24*). L'utilisation d'une amine tricyclique telle que le 2,3,4,9-tétrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole a permis d'accéder au composé **44e** avec 66% de rendement (*entrée 5, Tableau 24*). Le composé tricyclique **44f**, avec une fonction ferrocène sur la partie aminée du composé, a été obtenu avec un rendement modeste de 51% (*entrée 6, Tableau 24*).

En revanche, un faible diastéréocontrôle a été constaté lorsque nous avons employé l'indoline comme amine secondaire (*entrée 7, Tableau 24*). Toutefois, cette amine présente un caractère aniline, qui peut sans doute modifier sa réactivité.

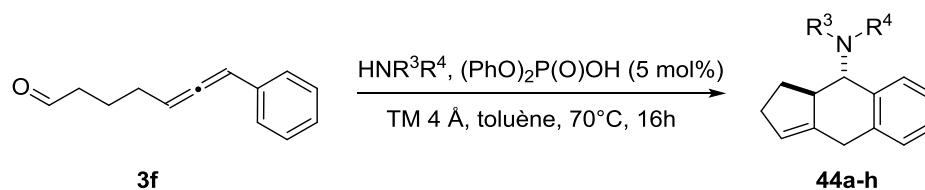
L'utilisation du chlorhydrate d'azétidine, qui a nécessité l'ajout d'un équivalent de triéthylamine dans le milieu réactionnel, a permis de former le composé tricyclique **44h** avec, cependant, une inversion de la diastéréosélectivité (*entrée 8, Tableau 24*). En effet, le diastéréomère

majoritaire présente une configuration *cis* qui a été déterminée par des études de RMN 2D. Afin de vérifier si cette inversion de diastéréosélectivité peut être due à l'utilisation d'un chlorhydrate d'ammonium plutôt que de l'amine sous sa forme basique, nous avons reproduit l'entrée 4 en utilisant le chlorhydrate d'azépane en présence d'un équivalent de triéthylamine. Dans ces conditions, nous avons obtenu comme précédemment le diastéromère *trans* de **44d** avec 45% de rendement.

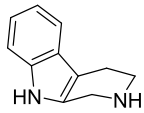
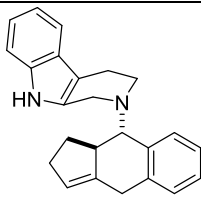
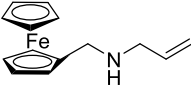
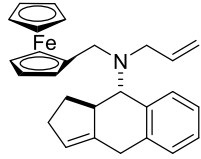

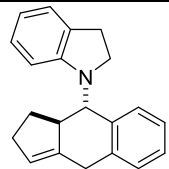
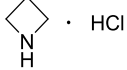
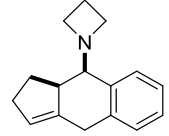
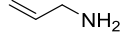
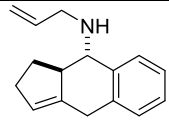
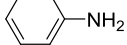
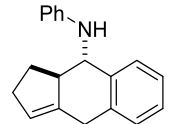
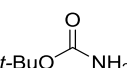
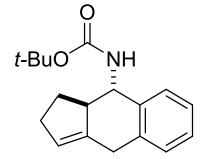
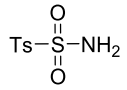
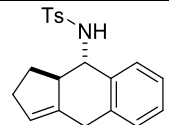
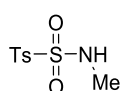
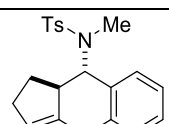

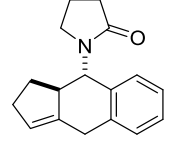
Différents types d'amines ont ensuite été testés. Nous avons constaté qu'il n'était pas possible d'obtenir les composés tricycliques souhaités en utilisant une amine primaire, qu'elle soit de nature aliphatique (entrée 9, Tableau 24), aniline (entrée 10, Tableau 24), carbamate (entrée 11, Tableau 24) ou encore le *para*-toluènesulfonamide (entrée 12, Tableau 24). De plus, le *N*-méthyl-*para*-toluènesulfonamide ne permet également pas d'obtenir la 1-aminotétraline correspondante, bien que ce soit une amine secondaire (entrée 13, Tableau 24). L'utilisation de pyrrolidinone, un γ -lactame, ne fournit pas non plus le tricycle correspondant dans les conditions réactionnelles que nous avons développées (entrée 14, Tableau 24).

Il est donc clair que les effets électroniques des substituants de l'amine jouent un rôle important dans cette réaction. Celle-ci est relativement limitée aux dialkylamines secondaires riches en électrons.

Tableau 24



Entrée	Amine	Produit formé	r.d (<i>trans/cis</i>)	44 , rdt (%)
1			>95/5	44a , 63%
2			>95/5	44b , 70%
3			>95/5	44c , 62%
4			>95/5	44d , 68%

5			>95/5	44e , 66%
6			>95/5	44f , 51%
7			55/45	44g , 79%
8			20/80	44h , ¹ 71%
9			-	0
10			-	0
11			-	0
12			-	0
13			-	0
14			-	0

¹ Pour ce composé, le chlorhydrate d'azétidine a été utilisé en présence de triéthylamine (1 équivalent).

L'étude de l'étendue de la réaction a ensuite été élargie aux allénaldéhydes **3m** et **3n** possédant un carbone supplémentaire dans leur chaîne aliphatique, pouvant potentiellement

conduire à des composés possédant un cycle additionnel à 6 chaînons et présentant un motif hexahydroanthracénamine.

A 70 °C, le composé **45a** n'a été isolé qu'avec un faible rendement de 20% (Schéma 151). Dans cette série, la température du mélange réactionnel a du être augmentée à 110 °C pour obtenir une conversion totale et obtenir **45a** avec rendement correct de 67%. Le composé tricyclique **45b** issu de la réaction entre l'azépane et l'allénaldéhyde **3n** substitué en position *para* par un groupement trifluorométhyle a été obtenu avec un rendement de 70%.

La *N*-méthylbenzylamine a ensuite été engagée dans les réactions de cyclisation avec les allénaldéhydes **3m** et **3n**, conduisant aux produits correspondants **45c** et **45d** avec 35 et 56% de rendement. De façon similaire, la morpholine a conduit aux composés tricycliques **45e** et **45f** avec 28 et 43% de rendement.

Dans les derniers exemples, il semble que la substitution de l'aryle par un groupement électroattracteur ait été favorable à l'obtention d'un rendement correct.

Il est à noter que chacun des composés **45a-f** a été obtenu sous la forme d'un seul et unique diastéréomère de configuration *trans*, déterminée par des études de RMN 2D et confirmée par l'obtention d'un cliché de diffraction aux rayons X pour le composé **45e**.

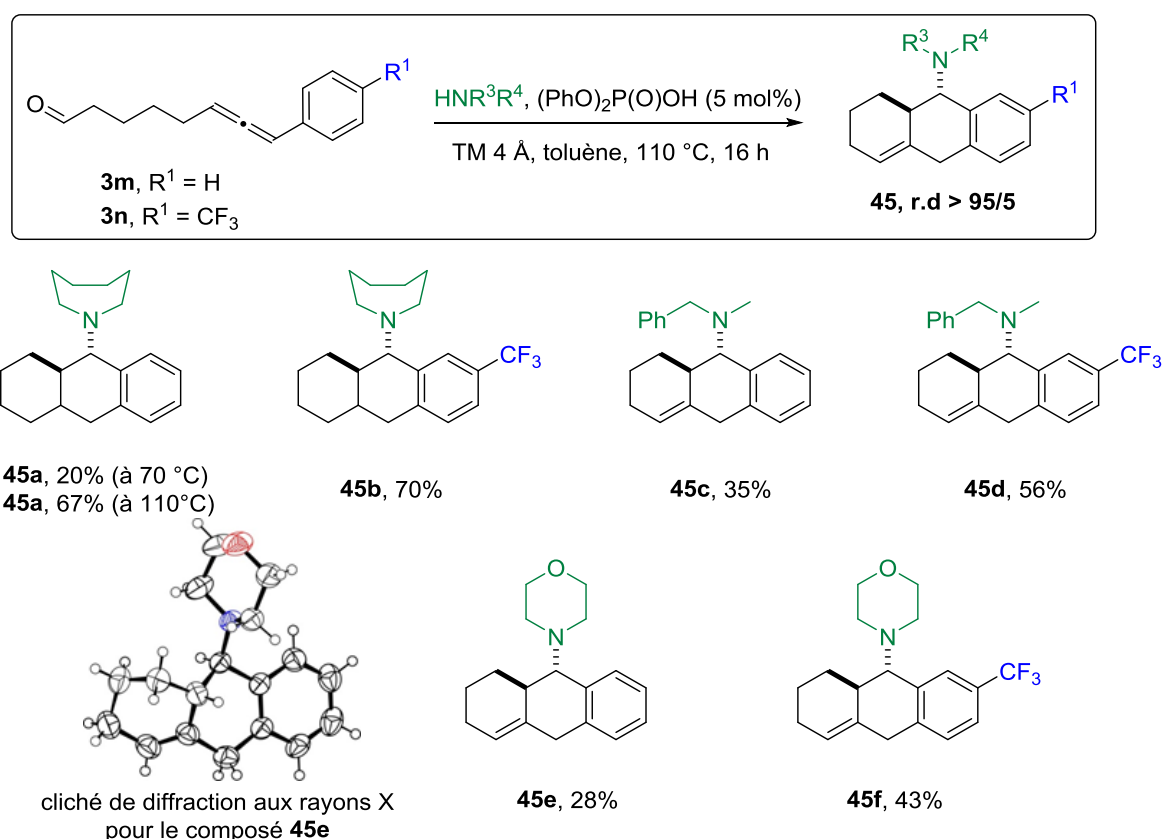


Schéma 151

Après avoir étudié l'étendue de la réaction et déterminé ses limites, nous avons poursuivi notre étude par la détermination du mécanisme réactionnel. Pour cela, nous avons utilisé les données disponibles dans la littérature et effectué quelques études mécanistiques afin d'étayer une hypothèse mécanistique.

c. Études mécanistiques

Au fil des pages précédentes, nous avons suggéré que cette réaction de formation de 1-aminotétralines procède par une cyclisation d'énamine sur un motif 1-phényl-1,2-propadiénique. Cette étape de cyclisation peut s'expliquer selon deux voies (*Schéma 152*).

Dans les deux cas la formation de l'iminium *i*, issu de la réaction entre l'allénaldéhyde et l'amine secondaire catalysée par l'acide phosphorique, est la première étape de la séquence réactionnelle. Cette espèce est en équilibre avec la forme énamine *ii*, plus stable, qui permet de régénérer l'acide phosphorique. Notre hypothèse est alors la cyclisation de cette énamine avec le motif diénique, représenté en bleu. Cette cyclisation pourrait se faire de façon séquentielle (voie 1) ou concertée (voie 2).

Dans l'hypothèse d'une cyclisation séquentielle, l'énamine *ii* s'additionnerait sur le carbone central de la fonction allène, conduisant à un iminium intermédiaire *iii*, piégé par la suite par le noyau aromatique par réaction d'aza-Friedel-Crafts. Dans le cadre d'une réaction concertée, l'énamine *ii* réagirait directement avec le motif diénique représenté en bleu, par le biais d'une cycloaddition [4+2], conduisant à l'intermédiaire *iv* en une étape, puis au produit de la réaction après réaromatisation.

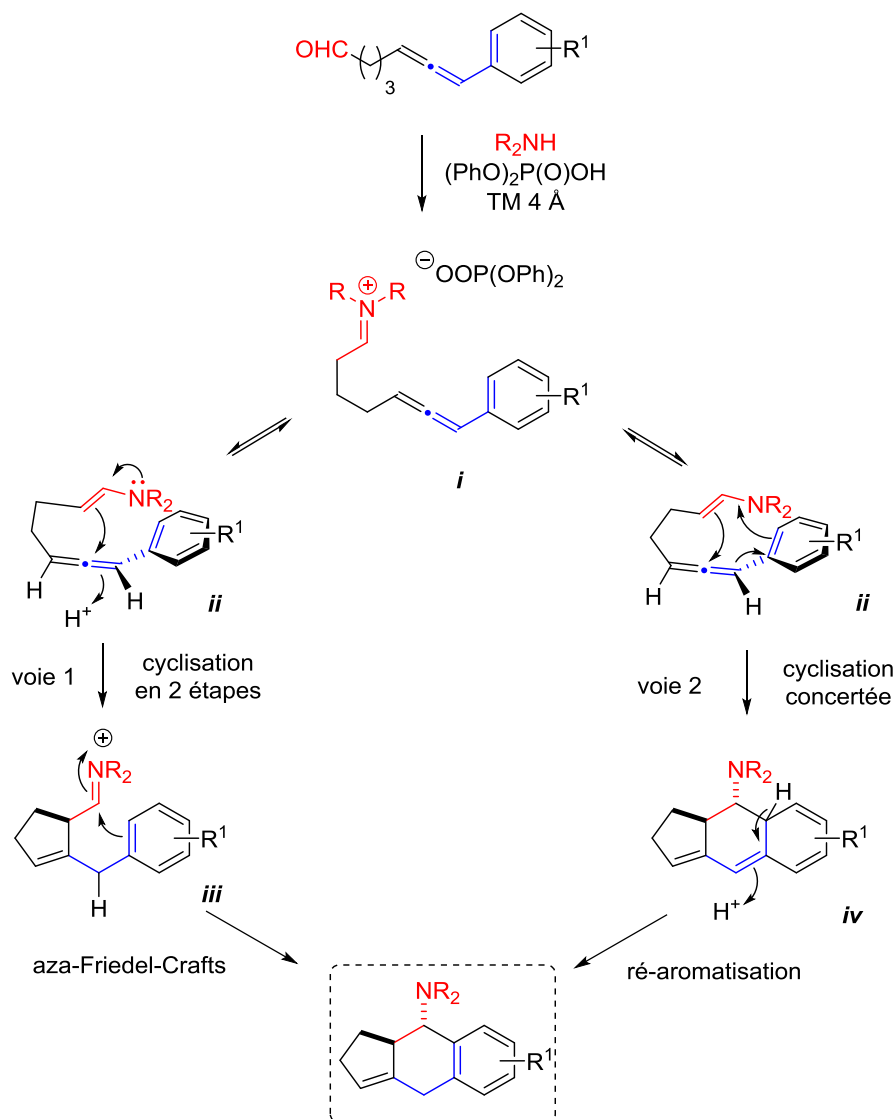


Schéma 152

Afin de pouvoir argumenter en faveur de l'un ou l'autre des deux mécanismes proposés, nous avons étudié attentivement la littérature se rapportant à des cas similaires.

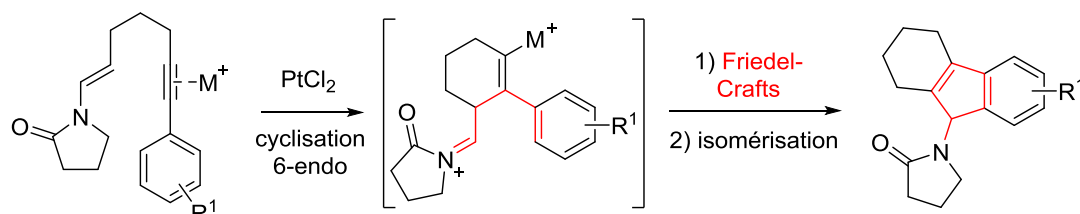
Dake¹³⁸ et Masson¹³⁹ ont décrit des méthodologies conduisant à des composés bi- ou tricycliques présentant une certaine analogie structurale avec les composés obtenus dans le cadre de cette étude. Dake a étudié les réactions d'addition 6-*endo* d'énamines sur des alcynes, catalysées par des complexes de platine. Cette réaction conduit à un iminium, qui subit alors une réaction d'addition d'aza-Friedel-Crafts, suivie d'une isomérisation pour accéder aux composés tricycliques correspondants (Schéma 153). Pour sa part, Masson a décrit une réaction multicomposant de

¹³⁸ (a) Harrison, T. J.; Patrick, B. O.; Dake, G. R. *Org. Lett.* **2007**, 9, 367-370. (b) Kozak, J. A.; Dodd, J. M.; Harrison, T. J.; Jardine, K. J.; Patrick, B. O.; Dake, G. R. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6929-6935. (c) Kozak, J. A.; Patrick, B. O.; Dake, G. R. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8585. (d) Dake, G. R. *Synlett* **2012**, 814-824.

¹³⁹ (a) Dagousset, G.; Drouet, F.; Masson, G.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5546-5549. (b) Dagousset, G.; Zhu, J.; Masson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14804-14813.

Povarov catalysée par un acide phosphorique chiral. Cette réaction procède *via* un iminium qui est piégé par réaction de Friedel-Crafts pour conduire à l'amine bicyclique. Au cours de ces travaux, l'intermédiaire iminium a pu être piégé par de l'éthanol, ce qui a permis de prouver le passage par cet iminium et ainsi, indirectement, le passage par un mécanisme séquentiel.

Travaux de Dake



Travaux de Masson et Zhu

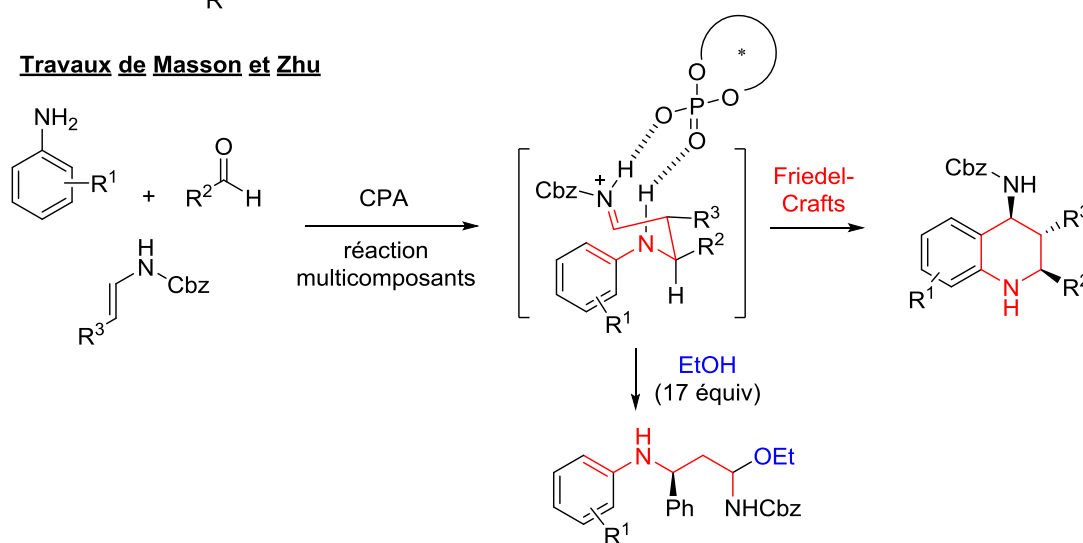


Schéma 153

Dans les deux exemples précédents, il a été montré la dépendance des conditions réactionnelles à l'utilisation d'aromatiques riches en électrons, facilitant l'étape d'aza-Friedel-Crafts. Dans le cas de la méthodologie développée au laboratoire, nous avons montré la faible efficacité de celle-ci avec des aryles riches en électrons ; au contraire, l'introduction de substituants électro-attracteurs a semblé favoriser la réaction. Ces éléments ne plaident alors pas en faveur de ce mécanisme séquentiel.

Afin d'apporter des éléments supplémentaires dans l'établissement d'un mécanisme réactionnel, nous avons essayé de piéger l'intermédiaire iminium *iii*, en ajoutant 10 équivalents d'éthanol au milieu réactionnel (Schéma 154). Cependant, nous n'avons pas observé la formation de l'hémiacétal **46**, mais simplement la formation du composé tricyclique **43a** avec un rendement de 54% et toujours un total contrôle de la diastéréosélectivité. Cette observation est à nouveau en désaccord avec un mécanisme qui passerait par un mode de cyclisation impliquant deux étapes bien dissociées.

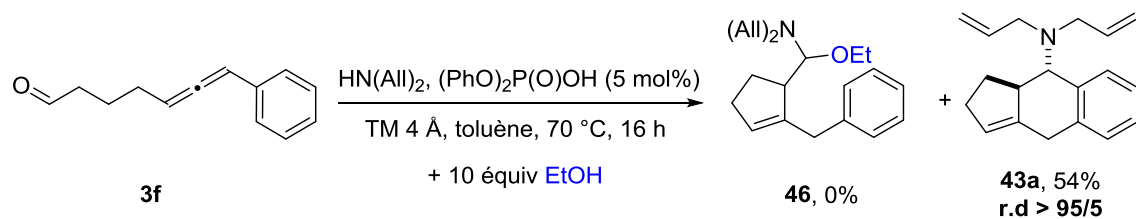


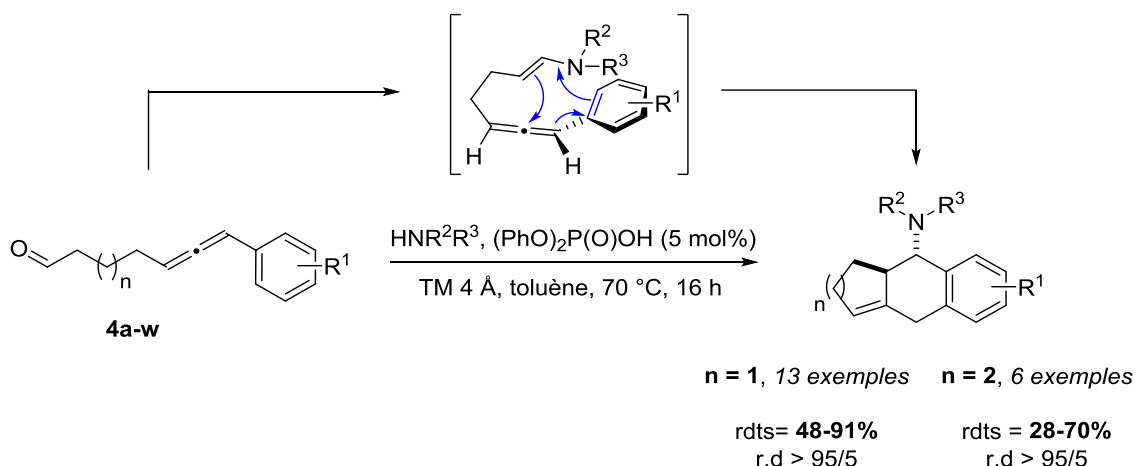
Schéma 154

La seconde voie possible passe par un mécanisme concerté de cyclisation, semblable à une réaction de Diels-Alder intramoléculaire avec demande inverse en électrons. L'énamine **ii**, de configuration *E*, jouerait alors le rôle de diénophile, riche en électrons, et l'aryle conjugué à l'allène celui du diène. Cependant, ce type de réactivité n'est pas connu dans la littérature. La pauvreté en électrons du noyau aromatique est, dans ce cas, un facteur qui permet de favoriser la réactivité du diène vis-à-vis du diénophile riche en électrons. Enfin, l'excellente diastéréosélectivité que nous avons observée est en accord total avec les excellentes diastéréosélectivités résultant de cycloadditions [4+2] de type Diels-Alder avec des diénophiles.

Ces différentes observations nous incitent à penser que cette nouvelle méthodologie procède par un mécanisme concerté (voie 2), malgré l'absence de précédents bibliographiques.

IV. Conclusion et perspectives

Dans ce travail, nous avons étudié la réactivité de divers allénaldéhydes 1,3-disubstitués, notamment par un groupement aryle sur la position γ de la fonction allène, avec des amines secondaires. Nous avons constaté que cette réaction conduit à l'obtention de composés tricycliques, potentiellement biologiquement actifs, présentant un haut rapport diastéréomérique (*Schéma 155*).



Ces composés sont obtenus *via* un processus créant trois liaisons et deux centres stéréogènes. Il est à noter que la réaction est favorisée par la présence d'un groupement électroattracteur sur le substituant R^1 de l'aryle. Le mécanisme de la nouvelle réactivité observée met en évidence un procédé domino avec la formation *in situ* d'une énamine suivie d'une cyclisation *via* un mécanisme concerté dans la majorité des cas.

Ces composés tricycliques présentent une double liaison potentiellement fonctionnalisable par de nombreuses réactions chimiques qui conduiraient à des dérivés plus fonctionnalisés.

Nous pouvons également envisager quelques modifications structurales du squelette tricyclique de nos composés en faisant varier la nature de l'aromatique, par introduction notamment d'hétéroaryles (*Schéma 156*). Nous pourrions également introduire un hétéroatome dans la chaîne portée par la fonction allène, de manière à augmenter le degré de fonctionnalisation des structures.

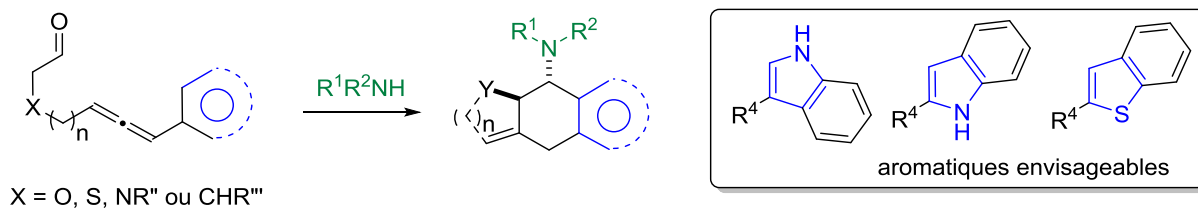


Schéma 156

Conclusion générale

L'omniprésence des composés indoliques dans les produits naturels et les composés biologiquement actifs les rendent fascinants pour le chimiste organicien. Le noyau indole est ainsi l'un des motifs hétérocycliques les plus attractifs dans le domaine de la chimie hétérocyclique concernant le développement de nouvelles structures biologiquement actives et la découverte de nouvelles réactivités.

Face au besoin accru de développer de nouvelles stratégies synthétiques vers les structures indoliques hautement fonctionnalisées, nous avons axé nos travaux en ce sens en focalisant notre approche plus particulièrement vers des composés tétra- ou pentacycliques indoliques.

L'accès à ces structures a été pensé de manière à pouvoir introduire un maximum de diversité structurale, tant au niveau des substituants des cycles aromatiques que des centres stéréogènes, qu'il a été nécessaire de contrôler afin d'obtenir des composés de haute pureté énantiomérique et diastéréomérique.

Dans un premier temps, nous avons travaillé à la mise au point de la réaction de Pictet-Spengler énantiosélective organocatalysée entre des tryptamines et des aldéhydes présentant une fonction allène. Cette réaction nous a permis d'obtenir 28 tétrahydro- β -carbolines avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 97% (Schéma 157).

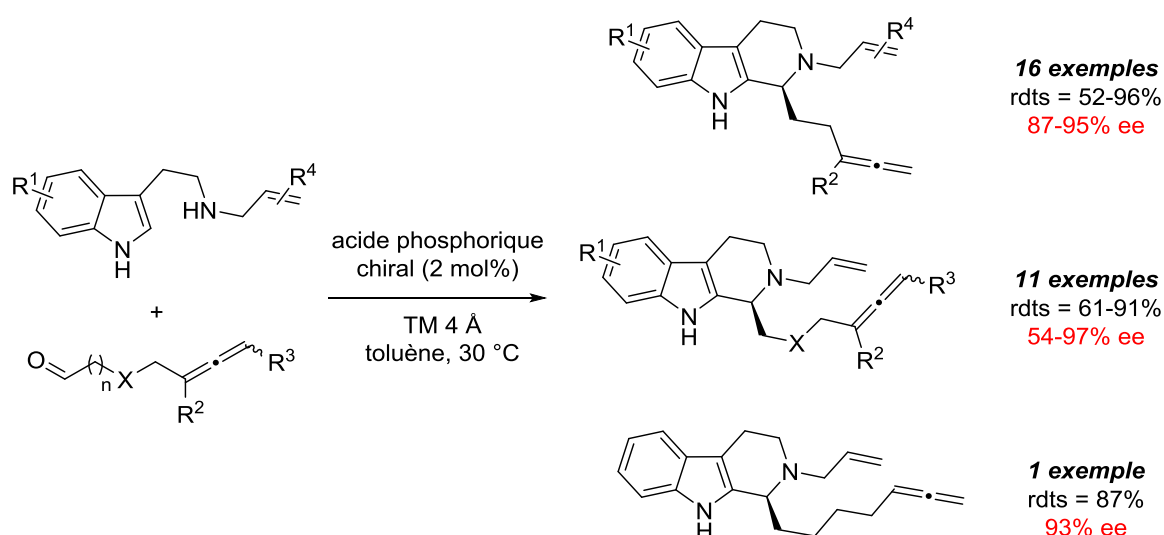


Schéma 157

Ensuite, nous avons axé nos travaux sur la mise au point d'une réaction de cyclisation palladocatalysée, faisant intervenir la catalyse tandem de type « self relay », sur les tétrahydro- β -

carbolines obtenues précédemment portant une fonction allène sur leur chaîne aliphatique. Ce travail a conduit à l'obtention de 21 composés tétracycliques indoliques par fermeture de cycle de type 5-*exo*, 6-*exo* ou encore 7-*endo*, selon les réactifs utilisés à cet effet (Schéma 158).

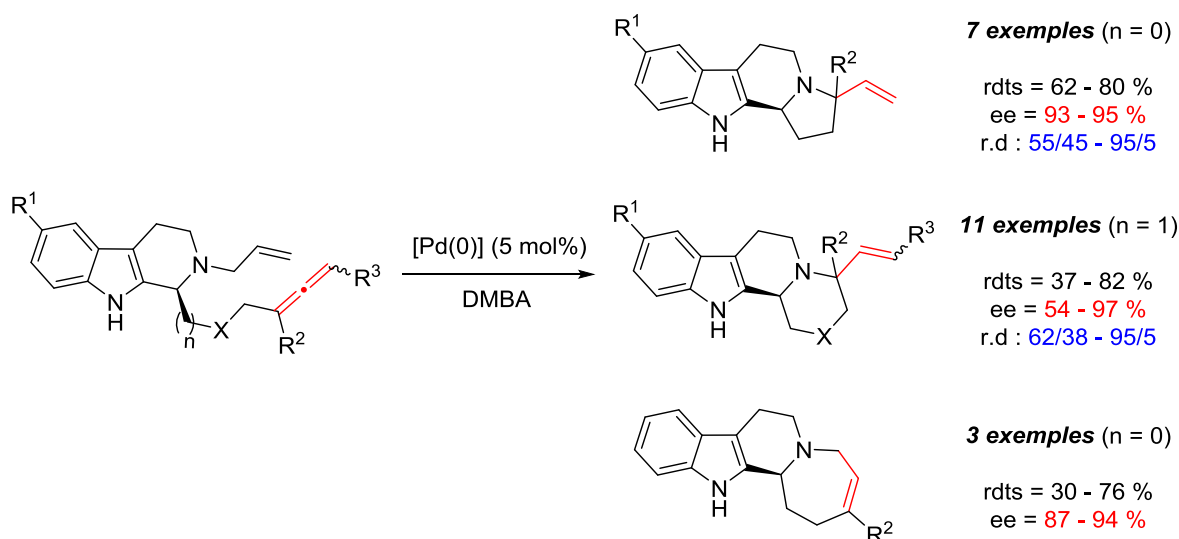


Schéma 158

À partir des tétrahydro- β -carbolines présentant une fonction allène dans leur chaîne aliphatique, nous avons développé une méthodologie de cyclisation aurocatalysée (de type 5-*exo* ou 6-*exo*), faisant intervenir un transfert concomitant du groupement allylique et permettant d'obtenir 11 nouveaux composés tétracycliques indoliques (Schéma 159).

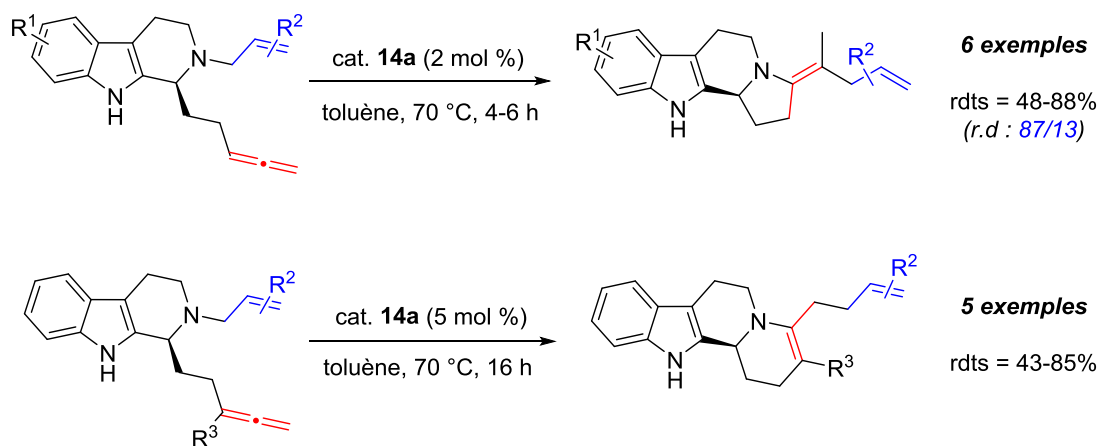


Schéma 159

Cette méthodologie a ensuite été transposée à une fonction alcyne. Nous avons mis au point une voie de synthèse faisant intervenir un procédé cascade de réaction de Pictet-Spengler et cyclisation (avec transfert concomitant du groupement allylique) aurocatalysé. Ce procédé nous a permis d'accéder à 18 composés pentacycliques indoliques par une catalyse à l'Au(I) de type « self-relay ».

Enfin, l'utilisation d'une tryptamine substituée par un groupement allylique possédant une fonction hydroxyle libre a conduit quant à elle à 3 composés hexacycliques indoliques, dans un processus catalytique combinant l'organocatalyse et la catalyse organométallique dans des conditions orthogonales (*Schéma 160*).

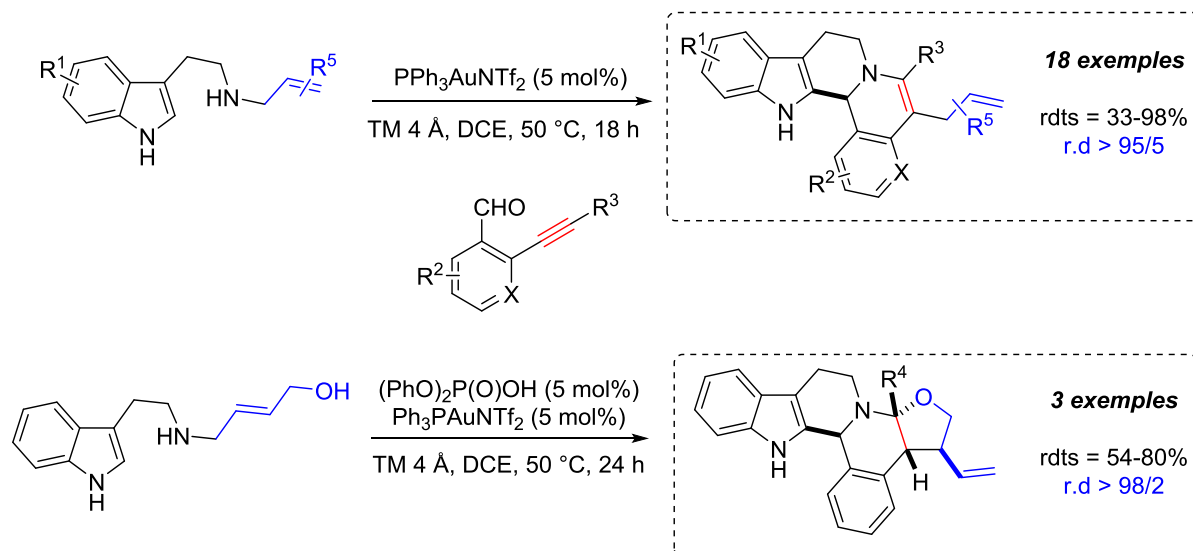


Schéma 160

Les composés obtenus durant ce travail de thèse feront l'objet de fonctionnalisations ultérieures afin d'accéder à des squelettes d'intérêt biologique.

Nous envisageons pour cela de réaliser une oxydation de Winterfeldt sur des composés tétracycliques indoliques pour accéder à des structures tétracycliques **47** de type pyrrolizino[1,2-*b*]quinolinone (*Schéma 161*). Les composés tétracycliques obtenus posséderaient une analogie structurale avec la l'Irinotécan (CAMPOTM) qui est un médicament anticancéreux utilisé dans le traitement de cancers colorectaux. Ce type d'oxydation peut s'effectuer en présence de superoxyde de potassium et d'un éther couronne (18-C-6).

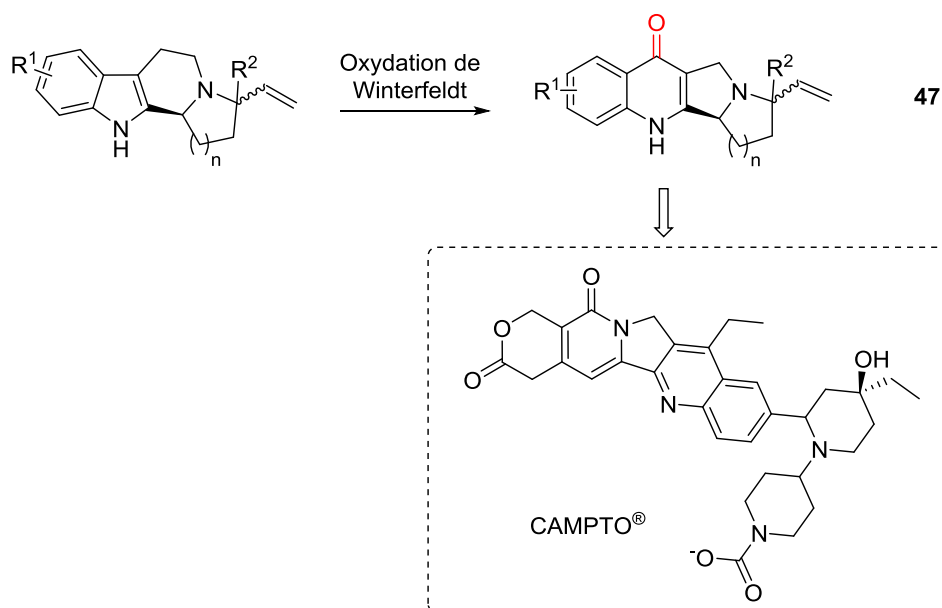


Schéma 161

Les composés tétracycliques obtenus par réaction asymétrique de Pictet-Spengler, entre un dérivé de la tryptamine et des aldéhydes correctement fonctionnalisés, puis une réaction de cyclisation palladocatalysée pourraient être subir un réarrangement oxydant conduisant à des composés spiroxindoles **48** (Schéma 162). En effet, ces réarrangements oxydants ont été utilisés par Danishefsky notamment, *via* l'utilisation de *N*-bromosuccinimide en milieu aqueux.

Ce motif spiroxindole est présent dans le squelette d'inhibiteurs de MDM2. En effet, **49** est un candidat encourageant comme inhibiteur de l'interaction MDM2-p53, interaction néfaste à la destruction des cellules tumorales.

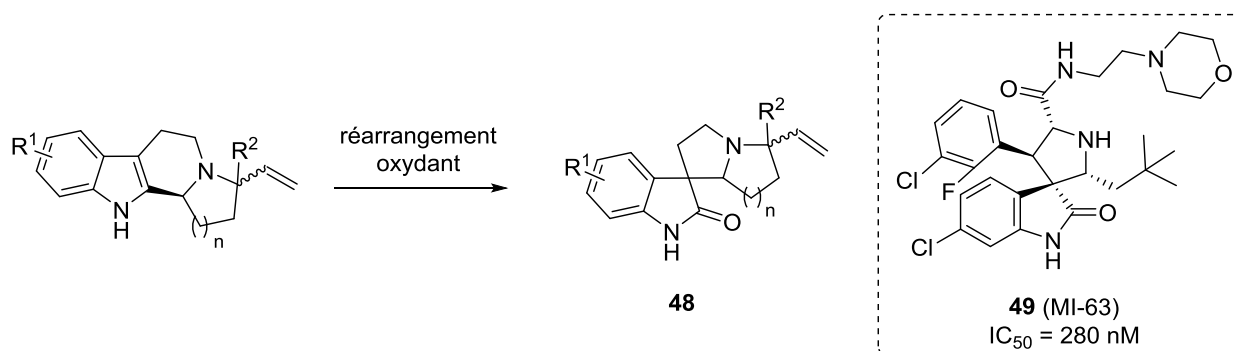


Schéma 162

Enfin sur le même modèle que ce que nous avons développé dans ce travail de thèse (chapitre 3), nous pourrions mettre au point une voie de synthèse permettant d'accéder aux composés **50** par réaction tandem de Pictet-Spengler et cyclisation aurocatalysée entre des 2-alcynylarylaldéhydes et des dérivés de la *N*-allyl tryptamine (Schéma 163). L'utilisation d'un 2-(phényléthynyl)-1-naphtaldéhyde idéalement fonctionnalisé sur sa partie naphtyle permettrait

d'envisager la transformation des composés indoliques polycycliques obtenus en phosphines, potentiellement utilisables en catalyse en tant que ligands. En effet, le centre stéréogène devrait conférer à ces molécules une chiralité proche d'une chiralité hélicoïdale. L'utilisation de tels ligands pour des métaux de transition devrait par conséquent permettre d'induire de l'asymétrie au cours de réactions catalytiques. Toutefois, la synthèse de tels ligands reste conditionnée à la résolution des difficultés évoquées plus tôt dans ce manuscrit concernant la possibilité d'accéder de manière énantio pure à ces structures polycycliques *via* un procédé mettant en jeu une réaction asymétrique de Pictet-Spengler.

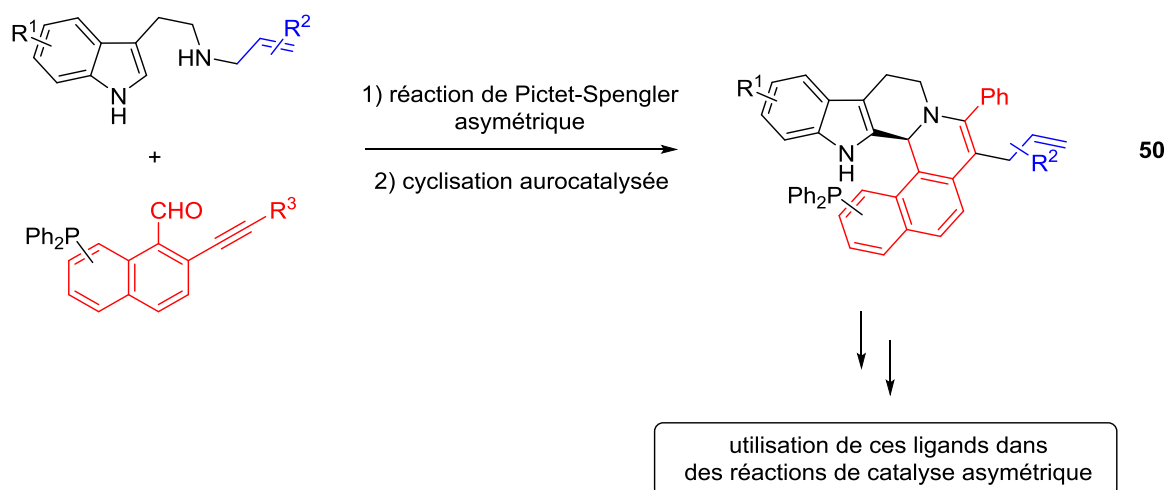


Schéma 163

Le potentiel biologique des structures préparées au cours de ce travail ainsi que des composés potentiellement obtenus par fonctionnalisation ultérieure sera évalué très prochainement, en particulier par le biais de la chimiothèque de l'ICSN.

Ce travail de thèse a abouti aux publications d'articles scientifiques :

- Valérian Gobé; Xavier Guinchard *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8511-8520.
- Valérian Gobé; Pascal Retailleau; Xavier Guinchard *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5438–5441.
- Valérian Gobé; Xavier Guinchard *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1924–1927.
- Valérian Gobé; Pascal Retailleau; Xavier Guinchard *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 17587-17590.

Experimental Part

I. General information

Reactions were performed using oven dried glasswares under an atmosphere of argon. All separations were carried out under flash-chromatographic conditions on silica gel (Redi Sep prepacked column, 230–400 mesh) at medium pressure (20 psi) with use of a CombiFlash Companion. Reactions were monitored by thin-layer chromatography on Merck silica gel plates (60 F₂₅₄ aluminum sheets) which were rendered visible by ultraviolet and spraying with vanillin (15%) + sulfuric acid (2,5%) in EtOH followed by heating. THF, CH₂Cl₂, DMF, MeOH and MTBE (*i.e.* methyl *tert*-butyl ether) were purchased from Acros Organics at the highest commercial quality and used without further purification. Reagent-grade chemicals were obtained from diverse commercial suppliers (Sigma-Aldrich, Acros Organics, TCI and Alfa-Aesar) and were used as received. Grignard reagents were used as commercially available solutions. ¹H NMR (500 or 300 MHz) and ¹³C NMR (125 or 75 MHz) **spectra** were recorded on Brüker Avance spectrometers at 298 K unless otherwise stated. Chemical shifts are given in ppm (δ) and are referenced to the internal solvent signal or to TMS used as an internal standard. Multiplicities are declared as follow: *s* (singlet), *brs* (broad singlet), *d* (doublet), *t* (triplet), *q* (quadruplet), *dd* (doublet of doublet), *ddd* (doublet of doublet of doublet), *dt* (doublet of triplet), *m* (multiplet), AB = AB quartet, ABX = ABX system. Coupling constants *J* are given in Hz. Carbon multiplicities were determined by DEPT135 experiment. Diagnostic correlations were obtained by two-dimensional COSY, HSQC and NOESY experiments.

Infrared spectra (IR) were recorded on a Perkin-Elmer FT-IR system using diamond window Dura SamplIR II and the data are reported in reciprocal centimeters (cm⁻¹). **Optical rotations** were measured on a Anton Paar MCP 300 polarimeter at 589 nm. [α]_D is expressed in deg.cm³.g⁻¹.dm⁻¹ and *c* is expressed in g/100 cm³. **Melting points** were recorded in open capillary tubes on a Büchi B-540 apparatus and are uncorrected.

High resolution mass spectra (HRMS) were recorded using a Micromass LCT Premier XE instrument (Waters) and were determined by electrospray ionization (ESI).

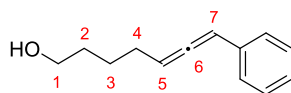
II. Synthesis of allenols 4¹⁴⁰

General procedure (1):⁶⁰

A Schlenk tube was charged with $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (0.01 equiv.), 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (SPhos, 0.03 equiv.) and Cs_2CO_3 (3 equiv.). The Schlenk was evacuated and back-filled with argon three times. The benzyl chloride (1 equiv.) and acetonitrile were added and the reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 3 min. The terminal alkyne (1.2 equiv.) was added all at once and the solution was heated to 85 °C for 24 h. After cooling to room temperature, water was added and the mixture was extracted twice with EtOAc. Combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to dryness. Purification by column chromatography on silica gel afforded in most cases pure allene **4** and mixture of allene **4**/alkyne **4'** (that could be resubmitted to purification).

4a,^{104b} **4b**¹⁴¹, **4c**¹⁴², **4d**¹⁴³ et **4e**¹⁴⁴ were prepared according to known procedures.

7-phenylhepta-5,6-dien-1-ol (**4f**)



4f was prepared according to the general procedure (1) from the corresponding benzyl chloride (4.50 g, 35.709 mmol) and hex-5-yn-1-ol (4.20 g, 42.850 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (139 mg, 0.536 mmol), 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (410 mg, 1.339 mmol) and Cs_2CO_3 (40.7 g, 124.981 mmol) in acetonitrile (70 mL). **4f** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 10/90 to 15/85) as a colorless oil (3.00 g, 15.947 mmol, 45 %) and an additional mixture of **4f/4f'** (79/21, 2.02 g, 6.911 mmol, 19 %). R_f = 0.25 (EtOAc/Petroleum ether, 20/80). IR (neat) ν_{max} 3396, 2933, 2865, 1722, 1452, 1258, 1069, 1011, 784, 700 cm^{-1} . ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.21 (m, 4H, 4 \times H_{ar}), 7.18-7.11 (m, 1H, H_{ar}), 6.12-6.07 (m, 1H, H7), 5.53 (q, J = 6.4 Hz, 1H, H5), 3.60 (t, J = 6.0 Hz, 2H, 2 \times H1), 2.16-2.08 (m, 2H, 2 \times H4), 1.65-1.48 (m, 4H, 2 \times H2 and 2 \times H3),

¹⁴⁰ Mass spectrum (HRMS) could not be recorded for **4f-n**, **4o-w**, **4y** and **7o-y** due to lack of ionization.

¹⁴¹ For analysis data: Li, M.; Datta, S.; Barber, D. M.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6350-6353.

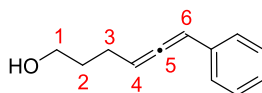
¹⁴² Tsukamoto, H.; Matsumoto, T.; Kondo, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *130*, 388-389.

¹⁴³ (a) Tsukamoto, H.; Matsumoto, T.; Kondo, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1047-1050. (b) Harada, T.; Muramatsu, K.; Mizunashi, K.; Kitano, C.; Imaoka, D.; Fujiwara, T.; Kataoka, H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 249-258.

¹⁴⁴ (a) Nieman, J. A.; Nair, S. K.; Heasley, S. E.; Schultz, B. L.; Zerth, H. M.; Nugent, R. A.; Chen, K.; Stephanski, K. J.; Hopkins, T. A.; Knechtel, M. L.; Oien, N. L.; Wieber, J. L.; Wathen, M. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3039-3042. (b) Molander, G. A.; Cormier, E. P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2622-2626.

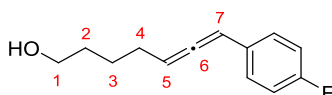
1.37 (bs, 1H, OH). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 205.3 (C_q , C6), 135.1 (C_q , C_{ar}), 128.8 (CH, $2\times\text{C}_{ar}$), 126.9 (CH, C_{ar}), 126.7 (CH, $2\times\text{C}_{ar}$), 95.0 (CH, C5), 94.9 (CH, C7), 62.9 (CH_2 , C1), 32.4 (CH_2 , C2), 28.7 (CH_2 , C4), 25.4 (CH_2 , C3).

6-phenylhexa-4,5-dien-1-ol (4g)

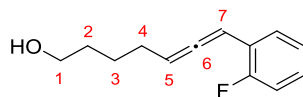


4g was prepared according to the general procedure (1) from the corresponding benzyl chloride (1.60 g, 12.696 mmol) and 4-pentynol (1.39 g, 16.505 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{SPhos})_2$ (0.317 g, 317 mmol) and Cs_2CO_3 (10.34 g, 31.740 mmol) in acetonitrile (30 mL). **4g** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 30/70) as a yellow oil (1.55 g, 8.899 mmol, 70 %) and an additional mixture of **4g/4g'** (43/57, 0.46 g, 2.658 mmol, 21 %). R_f = 0.23 (EtOAc/Heptane, 30/70). IR (neat) ν_{max} 3031, 2938, 2722, 1949, 1722, 1598, 1495, 1459, 1072, 877, 773, 691 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.26 (m, 4H, $4\times\text{H}_{ar}$), 7.19-7.16 (m, 1H, H_{ar}), 6.15-6.13 (m, 1H, H6), 5.59 (dt, J = 12.8 and 6.4 Hz, 1H, H4), 3.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H, $2\times\text{H}_1$), 2.21 (qd, J = 7.3 and 3.0 Hz, 2H, $2\times\text{H}_3$), 1.80-1.73 (m, 2H, $2\times\text{H}_2$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 205.3 (C_q , C5), 135.0 (C_q , C_{ar}), 128.8 (CH, $2\times\text{C}_{ar}$), 127.0 (CH, C_{ar}), 126.8 (CH, $2\times\text{C}_{ar}$), 95.3 (CH, C6), 94.6 (CH, C4), 62.5 (CH_2 , C1), 30.1 (CH_2 , C2), 25.1 (CH_2 , C3).

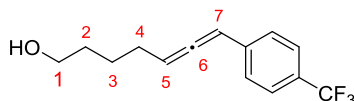
7-(4-fluorophenyl)hepta-5,6-dien-1-ol (4h)



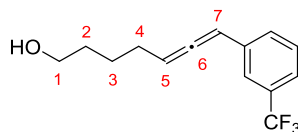
4h was prepared according to the general procedure (1) from the corresponding benzyl chloride (859 mg, 5.944 mmol) and hex-5-yn-1-ol (700 mg, 7.133 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (15 mg, 0.059 mmol), 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (73 mg, 0.178 mmol) and Cs_2CO_3 (5.81 g, 17.832 mmol) in acetonitrile (15 mL). **4h** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 1/9) as a colorless oil (601 mg, 2.913 mmol, 49 %) and an additional mixture of **4c/4h'** (52/48, 429 mg, 2.080 mmol, 35 %). R_f = 0.25 (EtOAc/Petroleum ether, 25/75). IR (neat) ν_{max} 3334, 2935, 2861, 1949, 1603, 1507, 1224, 1155, 1057, 876, 837 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.07-7.00 (m, 2H, $2\times\text{H}_{ar}$), 6.83-6.74 (m, 2H, $2\times\text{H}_{ar}$), 6.02-5.98 (m, 1H, H7), 5.38 (q, J = 6.6 Hz, 1H, H5), 3.32-3.28 (m, 2H, $2\times\text{H}_1$), 1.98-1.89 (m, 2H, $2\times\text{H}_4$), 1.41-1.32 (m, 4H, $2\times\text{H}_3$ and $2\times\text{H}_2$), 0.94 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 205.6 (C_q , C6), 162.6 (d, J = 245.1 Hz, C_q , C_{ar}), 131.7 (d, J = 3.0 Hz, C_q , C_{ar}), 128.8 (d, J = 7.7 Hz, CH, $2\times\text{C}_{ar}$), 116.1 (d, J = 21.7 Hz, CH, $2\times\text{C}_{ar}$), 95.7 (CH, C5), 94.6 (CH, C7), 62.6 (CH_2 , C1), 32.8 (CH_2 , C2), 29.1 (CH_2 , C4), 26.0 (CH_2 , C3).

7-(2-fluorophenyl)hepta-5,6-dien-1-ol (**4i**)

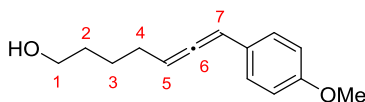
4i was prepared according to the general procedure (**1**) from the corresponding benzyl chloride (982 mg, 6.797 mmol) and hex-5-yn-1-ol (800 mg, 8.157 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (18 mg, 0.068 mmol), 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (84 mg, 0.204 mmol) and Cs_2CO_3 (6.60 g, 20.670 mmol) in acetonitrile (16 mL). **4i** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 10/90 to 15/85) as a colorless oil (371 mg, 1.799 mmol, 27 %) and an additional mixture of **4i/4i'** (83/17, 435 mg, 2.107 mmol, 31 %). $R_f = 0.21$ (EtOAc/Petroleum ether, 20/80). IR (neat) ν_{max} 3338, 2937, 2862, 1952, 1493, 1452, 1327, 1251, 1163, 1122, 1069, 904, 802, 733, 696, 659 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (td, $J = 7.5$ and 1.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.16-7.07 (m, 1H, H_{ar}), 7.05-6.95 (m, 2H, $2\times\text{H}_{\text{ar}}$), 6.36-6.32 (m, 1H, H7), 5.61-5.54 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, H5), 3.64 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, $2\times\text{H1}$), 2.16 (qd, $J = 6.9$ and 3.1 Hz, 2H, $2\times\text{H4}$), 1.68-1.49 (m, 4H, $2\times\text{H2}$ and $2\times\text{H3}$), 1.23 (bs, 1H, OH). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 206.1 (C_{q} , C6), 159.8 (d, $J = 248.6$ Hz, C_{q} , C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 124.3 (d, $J = 3.3$ Hz, CH, C_{ar}), 122.7 (d, $J = 12.1$ Hz, C_{q} , C_{ar}), 115.8 (d, $J = 21.4$ Hz, CH, C_{ar}), 94.9 (CH, C5), 87.4 (d, $J = 6.6$ Hz, CH, C7), 63.0 (CH_2 , C1), 32.4 (CH_2 , C2), 28.5 (CH_2 , C4), 25.4 (CH_2 , C3).

7-(4-(trifluoromethyl)phenyl)hepta-5,6-dien-1-ol (**4j**)

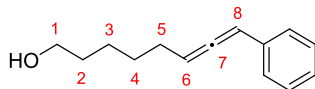
4j was prepared according to the general procedure (**1**) from the corresponding benzyl chloride (973 mg, 5.00 mmol) and hex-5-yn-1-ol (612 mg, 6.00 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (13 mg, 0.05 mmol), 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (62 mg, 0.15 mmol) and Cs_2CO_3 (4.89 g, 15.00 mmol) in acetonitrile (12 mL). **4j** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 1/9) as a colorless oil (580 mg, 2.264 mmol, 46 %). $R_f = 0.27$ (EtOAc/Petroleum ether, 20/80). IR (neat) ν_{max} 3350, 2935, 2864, 1950, 1616, 1439, 1395, 1321, 1162, 1114, 1064, 1016, 877, 844, 754, 734 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $2\times\text{H}_{\text{ar}}$), 7.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $2\times\text{H}_{\text{ar}}$), 6.16-6.11 (m, 1H, H7), 5.61 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, H5), 3.62 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, $2\times\text{H1}$), 2.20-2.12 (m, 2H, $2\times\text{H4}$), 1.67-1.48 (m, 4H, $2\times\text{H2}$ and $2\times\text{H3}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 206.1 (C_{q} , C6), 139.2 (C_{q} , C_{ar}), 128.7 (q, $J = 32.4$ Hz, C_{q} , C_{ar}), 126.9 (CH, $2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 125.7 (q, $J = 3.8$ Hz, CH, $2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 124.4 (q, $J = 272.3$ Hz, C_{q} , C_{ar}), 95.5 (CH, C7), 94.2 (CH, C5), 62.7 (CH_2 , C1), 32.3 (CH_2 , C2), 28.4 (CH_2 , C4), 25.4 (CH_2 , C3).

7-(3-(trifluoromethyl)phenyl)hepta-5,6-dien-1-ol (**4k**)

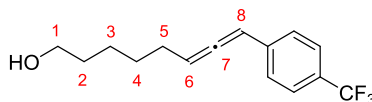
4k was prepared according to the general procedure (1) from the corresponding benzyl chloride (1.32 g, 6.797 mmol) and hex-5-yn-1-ol (800 mg, 8.157 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (18 mg, 0.068 mmol), 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (84 mg, 0.204 mmol) and Cs_2CO_3 (6.60 g, 20.670 mmol) in acetonitrile (16 mL). **4k** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 10/90 to 15/85) as a colorless oil (787 mg, 3.071 mmol, 45 %) and an additional mixture of **4k/4k'** (42/58, 662 mg, 2.583 mmol, 33 %). $R_f = 0.25$ (EtOAc/Petroleum ether, 20/80). IR (neat) ν_{max} 3334, 2937, 2863, 1951, 1451, 1326, 1162, 1121, 1069, 902, 802, 696, 659 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (s, 1H, H_{ar}), 7.43-7.36 (m, 3H, $3\times\text{H}_{\text{ar}}$), 6.16-6.13 (m, 1H, H7), 5.62 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H, H5), 3.64 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, $2\times\text{H1}$), 2.16-2.08 (m, 2H, $2\times\text{H4}$), 1.65-1.60 (m, 2H, $2\times\text{H2}$), 1.58-1.53 (m, 2H, $2\times\text{H3}$), 1.33 (bs, 1H, OH). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 205.8 (C_{q} , C6), 136.3 (C_{q} , C_{ar}), 131.2 (q, $J = 31.8$ Hz, C_{q} , C_{ar}), 129.9 (CH, C_{ar}), 129.2 (CH, C_{ar}), 127.9 (q, $J = 272.3$ Hz, C_{q} , C_{ar}), 123.5 (q, $J = 3.8$ Hz, CH, C_{ar}), 123.3 (q, $J = 3.8$ Hz, CH, C_{ar}), 95.8 (CH, C5), 94.2 (CH, C7), 62.9 (CH_2 , C1), 32.4 (CH_2 , C2), 28.5 (CH_2 , C4), 25.4 (CH_2 , C3).

7-(4-methoxyphenyl)hepta-5,6-dien-1-ol (**4l**)

4l was prepared according to the general procedure (1) from the corresponding benzyl chloride (1067 mg, 6.797 mmol) and hex-5-yn-1-ol (800 mg, 8.157 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (18 mg, 0.068 mmol), 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (84 mg, 0.204 mmol) and Cs_2CO_3 (6.60 g, 20.670 mmol) in acetonitrile (16 mL). **4l** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 10/90) as a colorless oil (564 mg, 2.583 mmol, 38 %) and an additional mixture of **4l/4l'** (80/20, 490 mg, 2.243 mmol, 33 %). $R_f = 0.24$ (EtOAc/Petroleum ether, 20/80). IR (neat) ν_{max} 3357, 2934, 2855, 1946, 1607, 1510, 1463, 1302, 1245, 1172, 1033, 877, 834 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, $2\times\text{H}_{\text{ar}}$), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, $2\times\text{H}_{\text{ar}}$), 6.10-6.06 (m, 1H, H7), 5.53 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, H5), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.63 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, $2\times\text{H1}$), 2.17-2.09 (m, 2H, $2\times\text{H4}$), 1.67-1.49 (m, 4H, $2\times\text{H2}$ and $2\times\text{H3}$), 1.21 (bs, 1H, OH). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 204.7 (C_{q} , C6), 158.8 (C_{q} , C_{ar}), 127.8 (CH, $2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 127.5 (C_{q} , C_{ar}), 114.3 (CH, $2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 94.9 (CH, C5), 94.5 (CH, C7), 63.0 (CH_2 , C1), 55.5 (CH_3 , OMe), 32.5 (CH_2 , C2), 28.9 (CH_2 , C4), 25.5 (CH_2 , C3).

8-phenylocta-6,7-dien-1-ol (**4m**)

4m was prepared according to the general procedure **(1)** from the corresponding benzyl chloride (843 mg, 6.686 mmol) and hept-6-yn-1-ol (900 mg, 8.023 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (17 mg, 0.067 mmol), 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (82 mg, 0.200 mmol) and Cs_2CO_3 (6.53 g, 20.058 mmol) in acetonitrile (15 mL). **4m** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 10/90) as a colorless oil (744 mg, 3.678 mmol, 55 %) and an additional mixture of **4m/4m'** (41/59, 487 mg, 2.407 mmol, 36 %). $R_f = 0.23$ (EtOAc/Petroleum ether, 20/80). IR (neat) ν_{max} 3396, 2933, 2865, 1722, 1452, 1258, 1069, 1011, 784, 700 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.26 (m, 4H, 4 \times H_{ar}), 7.18-7.14 (m, 1H, H_{ar}), 6.12-6.09 (m, 1H, H8), 5.55 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, H6), 3.61 (q, $J = 5.8$ Hz, 2H, 2 \times H1), 2.13 (qd, $J = 7.1$ and 3.1 Hz, 2H, 2 \times H5), 1.59-1.48 (m, 4H, 2 \times H2 and 2 \times H3), 1.45-1.39 (m, 2H, 2 \times H4), 1.18 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 205.4 (C_q, C7), 135.2 (C_q, C_{ar}), 128.8 (CH, 2 \times C_{ar}), 126.9 (CH, C_{ar}), 126.8 (CH, 2 \times C_{ar}), 94.8 (CH, C6), 94.7 (CH, C8), 63.1 (CH₂, C1), 32.8 (CH₂, C2), 29.0 (CH₂, C5), 28.8 (CH₂, C3), 25.5 (CH₂, C4).

8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)octa-6,7-dien-1-ol (**4n**)

4n was prepared according to the general procedure **(1)** from the corresponding benzyl chloride (867 mg, 4.457 mmol) and hept-6-yn-1-ol (600 mg, 5.349 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (11.6 mg, 0.045 mmol), 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (55 mg, 0.134 mmol) and Cs_2CO_3 (4.36 g, 13.371 mmol) in acetonitrile (11 mL). **4n** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 10/90) as a colorless oil (300 mg, 1.110 mmol, 25 %). $R_f = 0.28$ (EtOAc/Petroleum ether, 25/75). IR (neat) ν_{max} 3357, 2934, 2859, 1949, 1615, 1323, 1163, 1121, 1065, 908, 845, 731 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 2 \times H_{ar}), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, 2 \times H_{ar}), 6.16-6.11 (m, 1H, H8), 5.61 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, H6), 3.62 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, 2 \times H1), 2.14 (qd, $J = 7.1$ and 3.1 Hz, 2H, 2 \times H5), 1.66-1.39 (m, 6H, 2 \times H2, 2 \times H3 and 2 \times H4), 1.24 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 206.7 (C_q, C6), 139.3 (C_q, C_{ar}), 127.9 (q, $J = 32.4$ Hz, C_q, C_{ar}), 126.9 (CH, 2 \times C_{ar}), 126.5 (q, $J = 276.0$ Hz, C_q, C_{ar}), 125.7 (q, $J = 3.3$ Hz, CH, 2 \times C_{ar}), 95.7 (CH, C7), 94.2 (CH, C5), 63.1 (CH₂, C1), 32.7 (CH₂, C2), 29.0 (CH₂, C5), 28.8 (CH₂, C3), 25.5 (CH₂, C4).

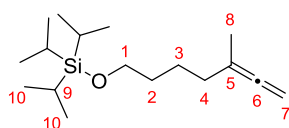
General procedure (2) for the synthesis of *gem*-disubstituted allenes **7**:⁶³

In a flask under *vacuum*, LiBr (3 equiv.) was activated by heating with a heat gun. CuI (3 equiv.) was then added, followed by THF under an argon atmosphere. The reaction mixture was then cooled at -78 °C and Grignard reagent (3 equiv.) was added dropwise. Stirring was continued at -78 °C for 2 h, followed by dropwise addition of a solution of **6** (1 equiv.) in THF. The reaction mixture was further stirred for 1 h and then allowed to warm to room temperature. A mixture of saturated solution of NH₄Cl and NH₄OH (ratio 1/1) was added and the organic layer was separated. The aqueous phase was extracted twice by EtOAc with brine. Combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude mixture was then purified by flash chromatography on silica gel to give the desired product **7**.

General procedure (3) for the deprotection of *gem*-disubstituted allenes **4**:¹⁴⁵

A solution of allene **7** (1 equiv.) was dissolved in THF at 0 °C and a solution of TBAF·3H₂O (1.1 equiv.) in THF was added. The reaction mixture was stirred for 4 h at room temperature. After the reaction was completed, Dowex 50 WX8-200 ion-exchange resin (2.55 g for 5.21 mmol of allene **7**), CaCO₃ (1.33 g for 5.21 mmol of allene **7**) and MeOH (12.8 mL for 5.21 mmol of allene **7**) were added and the resulting mixture was stirred for 1 h. It was filtered on silica path, concentrated under *vacuum* and purified by flash chromatography on silica gel to give the desired product **4**.

triisopropyl((5-methylhepta-5,6-dien-1-yl)oxy)silane (7o)
--

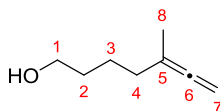


7o was prepared according to the general procedure **(2)** from **6a** (655 mg, 1.806 mmol), LiBr (471 mg, 5.419 mmol), CuI (1.03 g, 5.419 mmol), and methylmagnesium bromide (2.17 mL, 5.419 mmol, 2.5 M solution in THF) in THF (50 mL). **7o** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 100 % Petroleum ether to EtOAc/Petroleum ether, 1/99) as a colorless oil (490 mg, 1.734 mmol, 96 %). *R_f* = 0.30 (100 % Petroleum ether). IR (neat) ν_{max} 2943, 2866, 1462, 1382, 1245, 1108, 996, 882, 681 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.58-4.53 (m, 2H, 2×H7), 3.67 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, 2×H1), 1.97-1.90 (m, 2H, 2×H4), 1.66 (t, *J* = 3.1 Hz, 3H, 3×H8), 1.60-1.42 (m, 4H, 2×H2, 2×H3), 1.04 (bs, 18H, 18×H10), 1.03 (s, 3H, 3×H9). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 206.4 (C_q, C6), 98.6 (C_q, C5), 74.0 (CH₂, C7),

¹⁴⁵ Kaburagi, Y. and Kjsi, Y. *Org. Lett.* **2007**, 9, 723-726.

63.5 (CH₂, C1), 33.5 (CH₂, C4), 32.8 (CH₂, C2), 23.9 (CH₂, C3), 18.9 (CH₃, C8), 18.3 (CH₃, 6×C10), 12.3 (CH, 3×C9).

5-methylhepta-5,6-dien-1-ol (4o)

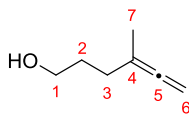


4o was prepared according to the general procedure **(3)** from **7o** (1.80 g, 6.371 mmol), TBAF·3H₂O (2.21 g, 7.008 mmol) in THF (40 mL). Dowex 50 WX8-200 ion-exchange resin (2.56 g), CaCO₃ (1.29 g) and MeOH (13 mL) were then used for the deprotection step. **7o** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 15/85) as a colorless oil (756 mg, 5.990 mmol, 94 %). *R_f* = 0.20 (EtOAc/Petroleum ether, 10/90). IR (neat) *v*_{max} 3328, 2936, 2864, 1960, 1427, 1370, 1055, 843, 678 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.59-4.54 (m, 2H, 2×H7), 3.62 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 2×H1), 1.97-1.90 (m, 2H, 2×H4), 1.65 (t, *J* = 3.1 Hz, 3H, 3×H8), 1.62-1.53 (m, 2H, 2×H2), 1.51-1.42 (m, 2H, 2×H3). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 206.3 (C_q, C6), 98.4 (C_q, C5), 74.3 (CH₂, C7), 63.0 (CH₂, C1), 33.3 (CH₂, C4), 32.5 (CH₂, C2), 23.7 (CH₂, C3), 18.9 (CH₃, C8).

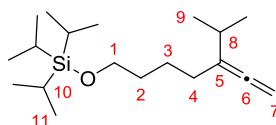
triisopropyl((4-methylhexa-4,5-dien-1-yl)oxy)silane (7p)



7p was prepared according to the general procedure **(2)** from **6b** (1.55 g, 4.447 mmol), LiBr (1.16 g, 13.340 mmol), CuI (2.54 g, 13.340 mmol), and methylmagnesium bromide (13.4 mL, 13.340 mmol, 1.0 M solution in THF) in THF (90 mL). **7p** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 100 % Petroleum ether to EtOAc/Petroleum ether, 1/99) as a colorless oil (1.05 g, 3.911 mmol, 88 %). *R_f* = 0.28 (100 % Petroleum ether). IR (neat) *v*_{max} 2942, 2866, 1961, 1464, 1384, 1247, 1106, 1069, 955, 882, 845, 803, 753, 681, 659 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.58-4.55 (m, 2H, 2×H6), 3.68 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 2×H1), 2.01-1.97 (m, 2H, 2×H3), 1.69-1.63 (m, 5H, 2×H2, 3×H7), 1.04 (bs, 18H, 18×H9), 1.03 (s, 3H, 3×H8). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 206.2 (C_q, C5), 98.5 (C_q, C4), 74.3 (CH₂, C6), 63.1 (CH₂, C1), 31.0 (CH₂, C2), 29.8 (CH₂, C3), 19.1 (CH₃, C7), 18.2 (CH₃, 6×C9), 12.2 (CH, 3×C8).

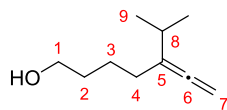
4-methylhexa-4,5-dien-1-ol (**4p**)

4p was prepared according to the general procedure (**3**) from **7p** (1.09 g, 4.059 mmol), TBAF·3H₂O (1.41 g, 4.465 mmol) in THF (20 mL). Dowex 50 WX8-200 ion-exchange resin (1.65 g), CaCO₃ (0.85 g) and MeOH (8.5 mL) were then used for the deprotection step. **4p** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 20/80) as a colorless oil (424 mg, 3.784 mmol, 93 %). R_f = 0.22 (EtOAc/Petroleum ether, 10/90). IR (neat) ν_{\max} 3360, 3302, 2916, 1959, 1437, 1355, 1261, 1110, 1061, 1030, 848, 615 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.61-4.56 (m, 2H, 2×H6), 3.65 (t, J = 6.5 Hz, 2H, 2×H1), 2.03-1.96 (m, 2H, 2×H3), 1.74-1.64 (m, 5H, 2×H2 and 3×H7), 1.48 (bs, 1H, OH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 206.2 (C_q, C5), 98.2 (C_q, C4), 74.6 (CH₂, C6), 62.8 (CH₂, C1), 30.6 (CH₂, C2), 29.8 (CH₂, C3), 19.0 (CH₃, C7).

triisopropyl((5-isopropylhepta-5,6-dien-1-yl)oxy)silane (**7q**)

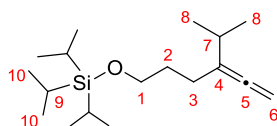
7q was prepared according to the general procedure (**2**) from **6a** (1.81 g, 5.000 mmol), LiBr (1.30 g, 15.000 mmol), CuI (2.86 g, 15.000 mmol), and isopropylmagnesium bromide solution (30 mL, 15.000 mmol, 0.5 M solution in THF) in THF (100 mL). **7q** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 100 % Petroleum ether) as a colorless oil (1.34 g, 4.314 mmol, 86 %). R_f = 0.46 (100 % Petroleum ether). IR (neat) ν_{\max} 2959, 2942, 2894, 2866, 1954, 1463, 1383, 1249, 1105, 1069, 1013, 996, 882, 843 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.68-4.64 (m, 2H, 2×H7), 3.66 (t, J = 6.5 Hz, 2H, 2×H1), 2.09-2.03 (m, 1H, H8), 1.97-1.93 (m, 2H, 2×H4), 1.58-1.44 (m, 4H, 2×H2 and 2×H3), 1.06-1.02 (m, 21H, 3×H10 and 18×H11), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 6H, 6×H9). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 204.5 (C_q, C6), 109.9 (CH, C5), 76.8 (CH₂, C7), 63.6 (CH₂, C1), 33.0 (CH₂, C2), 30.6 (CH, C8), 30.3 (CH₂, C4), 24.2 (CH₂, C3), 18.3 (CH₃, 6×C11), 12.3 (CH, 3×C10).

5-isopropylhepta-5,6-dien-1-ol (4q)

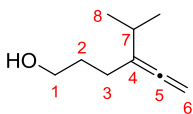


Q4 was prepared according to the general procedure (3) from **7q** (1.32 g, 4.250 mmol), TBAF·3H₂O (1.61 g, 5.100 mmol) in THF (25 mL). Dowex 50 WX8-200 ion-exchange resin (1.71 g), CaCO₃ (0.86 g) and MeOH (9 mL) were then used for the deprotection step. **7q** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 20/80) as a colorless oil (588 mg, 3.812 mmol, 90 %). *R_f* = 0.21 (EtOAc/Petroleum ether, 20/80). IR (neat) ν_{\max} 3319, 2961, 2936, 2868, 1953, 1464, 1380, 1060, 1035, 843 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.69-4.64 (m, 2H, 2×H7), 3.63 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, 2×H1), 2.10-2.01 (m, 1H, H8), 1.98-1.91 (m, 2H, 2×H4), 1.61-1.53 (m, 2H, 2×H2), 1.50-1.41 (m, 2H, 2×H3), 1.23 (bs, 1H, OH), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, 6×H9). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 204.9 (C_q, C6), 109.7 (C_q, C5), 77.1 (CH₂, C7), 63.2 (CH₂, C1), 32.7 (CH₂, C2), 30.6 (CH, C8), 30.1 (CH₂, C4), 24.0 (CH₂, C3), 21.8 (CH₃, 2×C9).

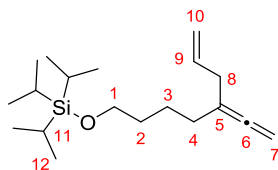
triisopropyl((4-isopropylhexa-4,5-dien-1-yl)oxy)silane (7r)



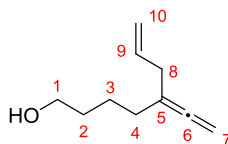
7r was prepared according to the general procedure (2) from **6b** (1.80 g, 5.164 mmol), LiBr (1.35 g, 15.492 mmol), CuI (2.95 g, 15.492 mmol) and isopropylmagnesium bromide (31 mL, 15.492 mmol, 0.5 M solution in THF) in THF (110 mL). **7r** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 100 % Petroleum ether) as a colorless oil (1.33 g, 4.485 mmol, 87 %). *R_f* = 0.43 (100 % Petroleum ether). IR (neat) ν_{\max} 2960, 2942, 2866, 1954, 1463, 1383, 1247, 1105, 1069, 995, 960, 882, 843, 678 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.68-4.65 (m, 2H, 2×H6), 3.68 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 2×H1), 2.13-2.05 (m, 1H, H7), 2.05-1.97 (m, 2H, 2×H3), 1.70-1.60 (m, 2H, 2×H2), 1.04 (m, 21H, 18×H10 and 3×H9), 1.00 (s, *J* = 6.8 Hz, 6H, 6×H8). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 204.8 (C_q, C5), 109.7 (C_q, C4), 77.0 (CH₂, C6), 63.2 (CH₂, C1), 31.3 (CH₂, C2), 30.7 (CH, C7), 26.6 (CH₂, C3), 21.8 (CH₂, 2×C8), 18.3 (CH₃, 6×C10), 12.2 (CH, 3×C9).

4-isopropylhexa-4,5-dien-1-ol (**4r**)

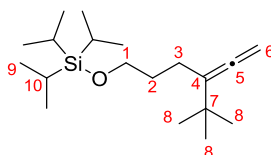
4r was prepared according to the general procedure (**3**) from **7r** (1.32 g, 4.451 mmol), TBAF·3H₂O (1.55 g, 4.896 mmol) in THF (30 mL). Dowex 50 WX8-200 ion-exchange resin (1.75 g), CaCO₃ (0.88 g) and MeOH (9 mL) were then used for the deprotection step. **4r** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 15/85) as a colorless oil (599 mg, 4.272 mmol, 96 %). *R_f* = 0.29 (EtOAc/Petroleum ether, 15/85). IR (neat) ν_{\max} 3331, 2961, 2870, 1953, 1465, 1383, 1364, 1058, 1035, 913, 844 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.71-4.67 (m, 2H, 2×H6), 3.66 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 2×H1), 2.11-2.05 (m, 1H, H7), 2.04-2.00 (m, 2H, 2×H3), 1.72-1.66 (m, 2H, 2×H2), 1.37 (bs, 1H, OH), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, 6×H8). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 204.7 (C_q, C5), 109.4 (C_q, C4), 77.3 (CH₂, C6), 62.9 (CH₂, C1), 30.9 (CH₂, C2), 30.7 (CH, C7), 26.5 (CH₂, C3), 21.8 (CH₃, 2×C8).

triisopropyl((5-vinylideneoct-7-en-1-yl)oxy)silane (**7s**)

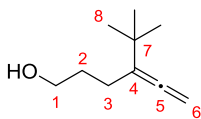
7s was prepared according to the general procedure (**2**) from **6a** (1.40 mg, 3.861 mmol), LiBr (1.01 g, 11.583 mmol), CuI (2.21 g, 11.583 mmol) and allylmagnesium bromide (11.6 mL, 11.583 mmol, 1.0 M solution in THF) in THF (60 mL). **7s** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 100 % Petroleum ether to EtOAc/Petroleum ether, 2/98) as a colorless oil (980 mg, 3.176 mmol, 82 %). *R_f* = 0.43 (100 % Petroleum ether). IR (neat) ν_{\max} 2942, 2865, 1959, 1640, 1463, 1383, 1248, 1105, 1069, 993, 913, 882, 844, 720, 679 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.79 (ddt, *J* = 17.0, 10.0 and 6.9 Hz, 1H, H9), 5.08-4.94 (m, 2H, 2×H10), 4.67-4.61 (m, 2H, 2×H7), 3.66 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 2×H1), 2.72-2.66 (m, 2H, 2×H8), 1.98-1.88 (m, 2H, 2×H4), 1.58-1.44 (m, 4H, 2×H2 and 2×H3), 1.06-1.02 (m, 21H, 3×H11 and 18×H12). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 206.3 (C_q, C6), 136.2 (CH, C9), 115.9 (CH₂, C10), 101.9 (C_q, C5), 75.8 (CH₂, C7), 63.5 (CH₂, C1), 37.3 (CH₂, C8), 32.8 (CH₂, C2), 31.6 (CH₂, C4), 24.0 (CH₂, C3), 18.3 (CH₃, 6×C12), 12.3 (CH, 3×C11).

5-vinylideneoct-7-en-1-ol (**4s**)

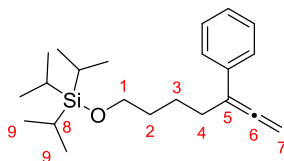
4s was prepared according to the general procedure **(3)** from **7s** (0.95 g, 3.079 mmol), TBAF.3H₂O (1.07 g, 3.386 mmol) in THF (20 mL). Dowex 50 WX8-200 ion-exchange resin (1.20 g), CaCO₃ (0.62 g) and MeOH (6 mL) were then used for the deprotection step. **4s** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 10/90 to 15/85) as a colorless oil (340 mg, 2.233 mmol, 72 %). *R_f* = 0.31 (EtOAc/Petroleum ether, 20/80). IR (neat) ν_{\max} 3345, 2936, 2867, 1957, 1637 1451 1062, 993, 914, 847, 763, 694 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.79 (ddt, *J* = 17.0, 10.1 and 6.8 Hz, 1H, H₉), 5.08-4.98 (m, 2H, 2×H₁₀), 4.68-4.64 (m, 2H, 2×H₇), 3.66-3.61 (m, 2H, 2×H₁), 2.72-2.67 (m, 2H, 2×H₈), 1.99-1.92 (m, 2H, 2×H₄), 1.61-1.46 (m, 4H, 2×H₂ and 2×H₃), 1.20 (bs, 1H, OH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 206.2 (C_q, C₆), 136.1 (CH, C₉), 116.0 (CH₂, C₁₀), 101.7 (C_q, C₅), 76.0 (CH₂, C₇), 63.1 (CH₂, C₁), 37.4 (CH₂, C₈), 32.6 (CH₂, C₂), 31.5 (CH₂, C₄), 23.8 (CH₂, C₃).

((4-(*tert*-butyl)hexa-4,5-dien-1-yl)oxy)triisopropylsilane (**7t**)

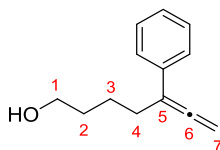
7t was prepared according to the general procedure **(2)** from **6b** (2.50 g, 7.180 mmol), LiBr (1.87 g, 21.540 mmol), CuI (4.10 g, 21.540 mmol) and *tert*-butylmagnesium chloride (10.75 mL, 21.540 mmol, 2.0 M solution in Et₂O) in THF (140 mL). **7t** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 100 % Petroleum ether to EtOAc/Petroleum ether, 2/98) as a colorless oil (2.05 g, 6.606 mmol, 92 %). *R_f* = 0.40 (100 % Petroleum ether). IR (neat) ν_{\max} 2943, 2961, 2897, 2866, 1951, 1463, 1389, 1361, 1237, 1199, 1107, 1069, 1013, 995, 959, 881, 841, 798, 731, 678, 657 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.67 (t, *J* = 3.8 Hz, 2H, 2×H₆), 3.70 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, 2×H₁), 2.04-1.97 (m, 2H, 2×H₃), 1.69-1.60 (m, 2H, 2×H₂), 1.11-1.03 (m, 21H, 18×H₉, 3×H₁₀), 1.05 (d, *J* = 5.1 Hz, 9H, 9×H₈). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 204.6 (C_q, C₅), 112.6 (C_q, C₄), 77.3 (CH₂, C₆), 63.3 (CH₂, C₁), 33.1 (C_q, C₇), 31.8 (CH₂, C₃), 29.4 (CH₃, 3×C₈), 22.9 (CH₂, C₂), 18.3 (CH₃, 6×C₉), 12.3 (CH, 3×C₁₀).

4-(*tert*-butyl)hexa-4,5-dien-1-ol (**4t**)

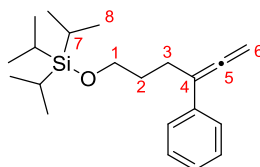
4t was prepared according to the general procedure (**3**) from **7t** (2.00 g, 6.446 mmol), TBAF·3H₂O (2.44 g, 7.735 mmol) in THF (40 mL). Dowex 50 WX8-200 ion-exchange resin (2.40 g), CaCO₃ (1.30 g) and MeOH (12 mL) were then used. **4t** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 15/85 to 20/80) as a colorless oil (990 mg, 6.418 mmol, 100 %). *R_f* = 0.28 (EtOAc/Heptane, 20/80). IR (neat) ν_{\max} 3327, 2964, 2868, 1951, 1685, 1606, 1477, 1362, 1275, 1176, 1058, 842, 702 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.68 (t, *J* = 3.7 Hz, 2H, 2×H₆), 3.66 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 2×H₁), 2.02-1.97 (m, 2H, 2×H₃), 1.68 (quin, *J* = 7.9 Hz, 2H, 2×H₂), 1.39 (bs, 1H, OH), 1.03 (s, 9H, 9×H₈). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 204.6 (C_q, C₅), 112.3 (C_q, C₄), 77.5 (CH₂, C₆), 63.0 (CH₂, C₁), 33.1 (CH_q, C₇), 31.5 (CH₂, C₂), 29.4 (CH₃, 3×C₈), 22.8 (CH₂, C₃).

triisopropyl((5-phenylhepta-5,6-dien-1-yl)oxy)silane (**7v**)

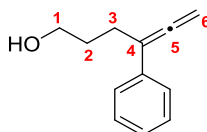
7v was prepared according to the general procedure (**2**) from **6a** (1.40 g, 3.861 mmol), LiBr (1.01 g, 11.583 mmol), CuI (2.21 g, 11.583 mmol) and phenylmagnesium bromide (4.63 mL, 11.583 mmol, 2.5 M solution in THF) in THF (60 mL). **7v** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 100 % Petroleum ether) as a colorless oil (1.10 g, 3.192 mmol, 83 %). *R_f* = 0.20 (100 % Petroleum ether). IR (neat) ν_{\max} 2942, 2865, 1941, 1597, 1462, 1383, 1108, 1071, 1013, 882, 848, 762, 737, 693 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.56 (m, 1H, H_{ar}), 7.42-7.35 (m, 2H, 2×H_{ar}), 7.32-7.27 (m, 1H, H_{ar}), 7.20-7.13 (m, 1H, H_{ar}), 5.04 (t, *J* = 3.4 Hz, 2H, 2×H₇), 3.70 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, 2×H₁), 2.46-2.39 (m, 2H, 2×H₄), 1.65-1.59 (m, 4H, 2×H₂ and 2×H₃), 1.05-1.02 (m, 21H, 18×H₉ and 3×H₈). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 208.8 (C_q, C₆), 136.7 (C_q, C_{ar}), 127.5 (CH, 2×C_{ar}), 126.7 (CH, C_{ar}), 126.2 (CH, C_{ar}), 105.2 (C_q, C₅), 78.3 (CH₂, C₇), 63.5 (CH₂, C₁), 33.0 (CH₂, C₂), 29.5 (CH₂, C₄), 24.4 (CH₂, C₃), 18.3 (CH₃, 6×C₉), 12.3 (CH, 3×C₈).

5-phenylhepta-5,6-dien-1-ol (**4v**)

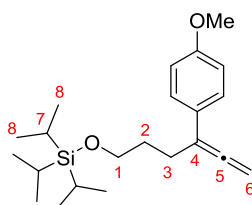
4v was prepared according to the general procedure (**3**) from **7v** (1.05 g, 3.047 mmol), TBAF·3H₂O (1.06 g, 3.352 mmol) in THF (40 mL). Dowex 50 WX8-200 ion-exchange resin (1.20 g), CaCO₃ (0.62 g) and MeOH (6.2 mL) were then used for the deprotection step. **4v** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 15/85) as a colorless oil (566 mg, 3.006 mmol, 99 %). *R_f* = 0.22 (EtOAc/Petroleum ether, 20/80). IR (neat) ν_{max} 3347, 2938, 2864, 1940, 1597, 1494, 1452, 1073, 850, 764, 694 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.36 (m, 2H, 2×H_{ar}), 7.32-7.27 (m, 2H, 2×H_{ar}), 7.21-7.15 (m, 1H, H_{ar}), 5.06 (t, *J* = 3.3 Hz, 2H, 2×H₇), 3.66 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, 2×H₁), 2.48-2.41 (m, 2H, 2×H₄), 1.70-1.59 (m, 4H, 2×H₂ and 2×H₃), 1.21 (bs, 1H, OH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 208.8 (C_q, C₆), 136.6 (C_q, C_{ar}), 128.6 (CH, 2×C_{ar}), 126.8 (CH, C_{ar}), 126.2 (CH, 2×C_{ar}), 105.0 (C_q, C₅), 78.2 (CH₂, C₇), 63.1 (CH₂, C₁), 32.7 (CH₂, C₂), 29.4 (CH₂, C₄), 24.3 (CH₂, C₃).

triisopropyl((4-phenylhexa-4,5-dien-1-yl)oxy)silane (**7w**)

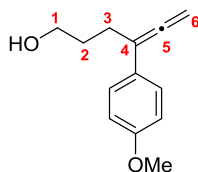
7w was prepared according to the general procedure (**2**) from **6b** (3.00 g, 8.610 mmol), LiBr (2.24 g, 25.800 mmol), CuI (4.91 g, 25.800 mmol) and phenylmagnesium bromide (10.3 mL, 25.800 mmol, 2.5 M solution in THF) in THF (150 mL). **7w** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 100 % Petroleum ether to EtOAc/Petroleum ether, 1/99) as a colorless oil (1.96 g, 5.941 mmol, 69 %). *R_f* = 0.38 (100 % Petroleum ether). IR (neat) ν_{max} 2942, 2865, 1941, 1494, 1462, 1383, 1104, 1068, 995, 882, 847, 762, 679 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.39 (m, 2H, 2×H_{ar}), 7.33-7.27 (m, 2H, 2×H_{ar}), 7.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 5.06 (t, *J* = 3.4 Hz, 2H, 2×H₆), 3.77 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, 2×H₁), 2.55-2.47 (m, 2H, 2×H₃), 1.84-1.74 (m, 2H, 2×H₂), 1.08-1.03 (m, 21H, 18×H₈ and 3×H₇). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 208.7 (C_q, C₅), 136.6 (C_q, C_{ar}), 128.5 (CH, 2×C_{ar}), 126.8 (CH, C_{ar}), 126.2 (CH, 2×C_{ar}), 105.0 (C_q, C₄), 78.5 (CH₂, C₆), 63.1 (CH₂, C₁), 31.5 (CH₂, C₂), 26.1 (CH₂, C₃), 18.4 (CH₃, 6×C₈), 12.2 (CH, 2×C₇).

4-phenylhexa-4,5-dien-1-ol (**4w**)

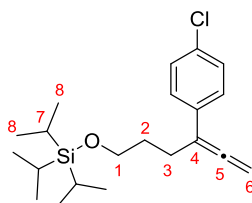
4w was prepared according to the general procedure (3) from **7w** (1.73 g, 5.22 mmol), TBAF·3H₂O (1.81 g, 5.74 mmol) in THF (50 mL). Dowex 50 WX8-200 ion-exchange resin (2.55 g), CaCO₃ (1.33 g) and MeOH (13 mL) were then used for the deprotection step. **4w** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 20/80) as a colorless oil (0.81 g, 4.64 mmol, 90 %). R_f = 0.27 (EtOAc/Petroleum ether, 20/80). IR (neat) ν_{\max} 3326, 3059, 2939, 2870, 1939, 1493, 1450, 1054, 1031, 907, 849, 761, 693 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 7.33 (t, J = 7.3 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 7.21 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 5.09-5.07 (m, 2H, 2×H₆), 3.75 (t, J = 6.4 Hz, 2H, 2×H₁), 2.54-2.47 (m, 2H, 2×H₃), 1.87-1.78 (m, 2H, 2×H₂), 1.55 (bs, 1H, OH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 208.6 (C_q, C5), 136.4 (C_q, C7), 128.6 (CH, 2×C_{ar}), 126.9 (CH, C_{ar}), 126.2 (CH, 2×C_{ar}), 104.7 (C_q, C4), 78.8 (CH₂, C6), 62.7 (CH₂, C1), 31.1 (CH₂, C2), 25.9 (CH₂, C3).

triisopropyl((4-(4-methoxyphenyl)hexa-4,5-dien-1-yl)oxy)silane (**7x**)

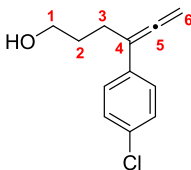
7x was prepared according to the general procedure (2) from **6b** (1.30 mg, 3.729 mmol), LiBr (0.97 g, 11.189 mmol), CuI (2.13 g, 11.189 mmol) and (4-methoxyphenyl)magnesium bromide (22.4 mL, 11.189 mmol, 0.5 M solution in THF) in THF (60 mL). **7x** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 100 % Petroleum ether to EtOAc/Petroleum ether, 1/99) as a colorless oil (1.34 g, 3.729 mmol, 100 %). R_f = 0.40 (EtOAc/Heptane, 1/99). IR (neat) ν_{\max} 2943, 2865, 1714, 1673, 1602, 1511, 1461, 1248, 1178, 1106, 1029, 909, 831, 729 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 5.02 (t, J = 3.4 Hz, 2H, 2×H₆), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.75 (t, J = 6.1 Hz, 2H, 2×H₁), 2.49-2.45 (m, 2H, 2×H₃), 1.80-1.74 (m, 2H, 2×H₂), 1.05-1.03 (m, 21H, 18×H₈ and 3×H₇). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 208.3 (C_q, C5), 158.6 (C_q, C_{ar}), 128.9 (C_q, C_{ar}), 127.3 (CH, 2×C_{ar}), 114.0 (CH, 2×C_{ar}), 104.5 (C_q, C4), 78.4 (CH₂, C6), 63.1 (CH₂, C1), 55.5 (CH₃, OMe), 31.5 (CH₂, C2), 26.2 (CH₂, C3), 18.3 (CH₃, 6×C₈), 12.2 (CH, 3×C₇).

4-(4-methoxyphenyl)hexa-4,5-dien-1-ol (**4x**)

4x was prepared according to the general procedure (**3**) from **7x** (1.35 g, 3.729 mmol), TBAF·3H₂O (1.41 g, 4.475 mmol) in THF (22 mL). Dowex 50 WX8-200 ion-exchange resin (1.60 g), CaCO₃ (0.77 g) and MeOH (8 mL) were then used. **4x** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 20/80) as a colorless oil (660 mg, 3.231 mmol, 87 %). *R_f* = 0.27 (EtOAc/Petroleum ether, 20/80). IR (neat) ν_{\max} 3441, 2951, 1610, 1510, 1463, 1300, 1247, 1177, 1036, 922, 831 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 5.05 (t, *J* = 3.4 Hz, 2H, 2×H₆), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.72 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 2×H₁), 2.51-2.44 (m, 2H, 2×H₃), 1.81 (quin, *J* = 6.8 Hz, 2H, 2×H₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 208.3 (C_q, C5), 158.7 (C_q, C_{ar}), 128.5 (C_q, C_{ar}), 127.2 (CH, 2×C_{ar}), 114.1 (CH, 2×C_{ar}), 104.2 (C_q, C4), 78.7 (CH₂, C6), 62.7 (CH₂, C1), 55.5 (CH₃, OMe), 31.0 (CH₂, C2), 26.0 (CH₂, C3). HRMS (ESI) calc for C₁₃H₁₇O₂ [M+H]⁺ 205.1229, found 205.1213.

((4-(4-chlorophenyl)hexa-4,5-dien-1-yl)oxy)triisopropylsilane (**7y**)

7y was prepared according to the general procedure (**2**) from **6b** (1.70 g, 4.877 mmol), LiBr (1.27 g, 14.631 mmol), CuI (2.791 g, 14.631 mmol) and (4-chlorophenyl)magnesium bromide (14.6 mL, 14.631 mmol, 1.0 M solution in MeTHF) in THF (80 mL). **7y** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 100 % Petroleum ether) as a colorless oil (1.77 g, 4.849 mmol, 100 %). *R_f* = 0.23 (100 % Petroleum ether). IR (neat) ν_{\max} 2943, 2865, 1714, 1673, 1602, 1511, 1461, 1248, 1178, 1106, 1029, 909, 831, 729 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 7.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 5.06 (t, *J* = 3.4 Hz, 2H, 2×H₆), 3.75 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, 2×H₁), 2.49-2.43 (m, 2H, 2×H₃), 1.80-1.73 (m, 2H, 2×H₂), 1.06-1.00 (m, 21H, 18×H₈ and 3×H₇). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 208.6 (C_q, C5), 135.2 (C_q, C_{ar}), 132.4 (C_q, C_{ar}), 128.6 (CH, 2×C_{ar}), 127.4 (CH, 2×C_{ar}), 104.3 (C_q, C4), 78.9 (CH₂, C6), 62.9 (CH₂, C1), 31.4 (CH₂, C2), 26.0 (CH₂, C3), 18.3 (CH₃, 6×C₈), 12.2 (CH, 3×C₇).

4-(4-chlorophenyl)hexa-4,5-dien-1-ol (4y)

4y was prepared according to the general procedure **(3)** from **7y** (1.75 g, 4.794 mmol), TBAF·3H₂O (1.81 g, 5.753 mmol) in THF (30 mL). Dowex 50 WX8-200 ion-exchange resin (1.80 g), CaCO₃ (0.90 g) and MeOH (10 mL) were then used. **4y** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 10/90 to 30/70) as a yellow oil (800 mg, 3.834 mmol, 80 %). *R_f* = 0.25 (EtOAc/Petroleum ether, 20/80). IR (neat) ν_{max} 3348, 2941, 1940, 1720, 1491, 1432, 1400, 1095, 1056, 1012, 854, 830 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.25 (m, 4H, 4×H_{ar}), 5.09 (t, *J* = 3.4 Hz, 2H, 2×H₆), 3.72 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 2×H₁), 2.50-2.43 (m, 2H, 2×H₃), 1.85-1.76 (m, 2H, 2×H₂), 1.44 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 208.6 (C_q, C5), 135.0 (C_q, C_{ar}), 132.6 (C_q, C_{ar}), 128.7 (CH, 2×C_{ar}), 127.4 (CH, 2×C_{ar}), 104.0 (C_q, C4), 79.2 (CH₂, C6), 62.6 (CH₂, C1), 31.0 (CH₂, C2), 25.8 (CH₂, C3).

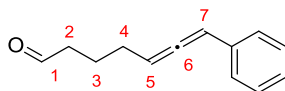
III. Synthesis of allenaldehydes 3¹⁴⁶

General procedure (4):

Oxalyl chloride (1.5 equiv.) was dissolved in CH₂Cl₂ in a flask under an argon atmosphere. The reaction mixture was then cooled at -78 °C and DMSO (3 equiv.) was added dropwise. Stirring was continued at -78 °C for 30 min, followed by dropwise addition of a solution of the alcohol **1** (1 equiv.) dissolved in CH₂Cl₂. The reaction mixture was further stirred for 1 h and Et₃N (6 equiv.) was added. The reaction mixture was then allowed to warm to room temperature. Water was added and the organic layer was separated and the aqueous phase was extracted twice by CH₂Cl₂. Combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude was then purified by flash chromatography to give the desired product **3**.

Aldehydes **3a**,¹⁴⁷ **3b**,¹⁴⁸ **3c**,¹⁴¹ **3d**¹⁴⁹ and **3e**¹⁵⁰ were prepared according to known procedures.

7-phenylhepta-5,6-dienal (**3f**)



3f was prepared according to the general procedure (4) from **4f** (1.50 g, 7.974 mmol), oxalyl chloride (1.03 mL, 11.960 mmol), DMSO (1.69 mL, 23.922 mmol) and Et₃N (6.67 mL, 47.844 mmol) in CH₂Cl₂ (43 mL). **3f** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 5/95 to 10/90) as a colorless oil (1.20 g, 6.443 mmol, 81 %). *R_f* = 0.29 (EtOAc/Petroleum ether, 5/95). **IR (neat)** ν_{max} 3031, 2938, 2825, 2722, 1949, 1723, 1598, 1496, 1459, 1390, 1072, 914, 877, 774, 692 cm⁻¹. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 9.75 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₁), 7.31-7.24 (m, 4H, 4×H_{ar}), 7.20-7.14 (m, 1H, H_{ar}), 6.17-6.13 (m, 1H, H₇), 5.54 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H, H₅), 2.49 (td, *J* = 7.3 and 1.6 Hz, 2H, 2×H₂), 2.21-2.13 (m, 2H, 2×H₄), 1.86-1.77 (m, 2H, 2×H₃). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 205.5 (C_q, C₆), 202.4 (CH, C₁), 134.9 (C_q, C_{ar}), 128.8 (CH, 2×C_{ar}), 127.0 (CH, C_{ar}), 126.8 (CH, 2×C_{ar}), 95.4 (CH, C₇), 94.2 (CH, C₅), 43.4 (CH₂, C₂), 28.2 (CH₂, C₄), 21.6 (CH₂, C₃).

¹⁴⁶ Mass spectrum (HRMS) could not be recorded for **3f-w** and **3y** due to lack of ionization.

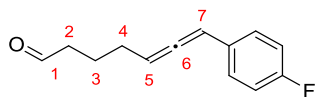
¹⁴⁷ Zhang, X.; Ko, R. Y. Y.; Li, S.; Miao, R.; Chiu, P. *Synlett* **2006**, 1197-1200.

¹⁴⁸ Tsukamoto, H.; Matsumoto, T.; Kondo, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, 388-389.

¹⁴⁹ (a) Kang, S.-K.; Ha, Y.-H.; Ko, B.-S.; Lim, Y.; Jung, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 343-345. (b) Kang, S. -K.; Kim, K.-J.; Hong, Y.-T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1584-1586.

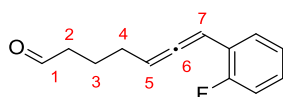
¹⁵⁰ (a) Bottini, A. T.; Corson, F. P.; Böttner, E. F. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 2988-2994. (b) Crabbe, P.; Fillion, H.; Andre, D.; Luche, J. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 859-862. (c) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, 34, 1651-1660.

7-(4-fluorophenyl)hepta-5,6-dienal (3h)

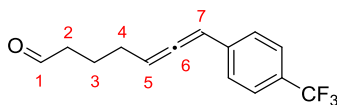


3h was prepared according to the general procedure (4) from **4h** (270 mg, 1.309 mmol), oxalyl chloride (0.17 mL, 1.963 mmol), DMSO (0.28 mL, 3.927 mmol) and Et₃N (1.09 mL, 7.854 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL). **3h** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: MTBE/Petroleum ether, 5/95) as a colorless oil (210 mg, 1.028 mmol, 79 %). *R_f* = 0.33 (MTBE/Petroleum ether, 10/90). **IR (neat)** ν_{\max} 2936, 2722, 1948, 1722, 1601, 1507, 1222, 1155, 877, 838, 732 cm⁻¹. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 9.76 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₁), 7.24-7.18 (m, 2H, 2×H_{ar}), 7.00-6.93 (m, 2H, 2×H_{ar}), 6.14-6.10 (m, 1H, H₇), 5.54 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, H₅), 2.49 (td, *J* = 7.3 and 1.5 Hz, 2H, 2×H₂), 2.16 (qd, *J* = 7.0 and 3.0 Hz, 2H, 2×H₄), 1.86-1.76 (m, 2H, 2×H₃). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 205.3 (C_q, C₆), 202.3 (CH, C₁), 162.0 (d, *J* = 245.9 Hz, C_q, C_{ar}), 130.8 (d, *J* = 3.3 Hz, C_q, C_{ar}), 128.2 (d, *J* = 8.2 Hz, CH, 2×C_{ar}), 115.8 (d, *J* = 21.4 Hz, CH, 2×C_{ar}), 94.5 (CH, C₅ and C₇), 43.4 (CH₂, C₂), 28.3 (CH₂, C₄), 21.6 (CH₂, C₃).

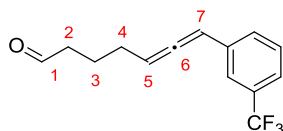
7-(2-fluorophenyl)hepta-5,6-dienal (3i)



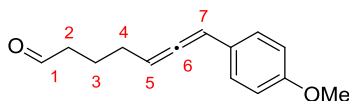
3i was prepared according to the general procedure (4) from **4i** (250 mg, 1.212 mmol), oxalyl chloride (0.16 mL, 1.818 mmol), DMSO (0.26 mL, 3.636 mmol) and Et₃N (1.01 mL, 7.272 mmol) in CH₂Cl₂ (12 mL). **3i** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: MTBE/Petroleum ether, 5/95) as a colorless oil (203 mg, 0.994 mmol, 82 %). *R_f* = 0.32 (MTBE/Petroleum ether, 10/90). **IR (neat)** ν_{\max} 2937, 2722, 1950, 1722, 1603, 1583, 1507, 1493, 1457, 1409, 1391, 1230, 1156, 1092, 878, 838, 755, 732 cm⁻¹. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 9.76 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₁), 7.33 (td, *J* = 7.5 and 1.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.17-7.10 (m, 1H, H_{ar}), 7.08-6.96 (m, 2H, 2×H_{ar}), 6.38-6.33 (m, 1H, H₇), 5.55 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, H₅), 2.49 (td, *J* = 7.3 and 1.5 Hz, 2H, 2×H₂), 2.21-2.13 (m, 2H, 2×H₄), 1.86-1.76 (m, 2H, 2×H₃). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 206.2 (C_q, C₆), 202.3 (CH, C₁), 159.8 (d, *J* = 249.2 Hz, C_q, C_{ar}), 128.3 (d, *J* = 8.8 Hz, CH, C_{ar}), 128.2 (d, *J* = 3.8 Hz, CH, C_{ar}), 124.3 (d, *J* = 3.3 Hz, CH, C_{ar}), 122.4 (d, *J* = 12.1 Hz, C_q, C_{ar}), 115.8 (d, *J* = 21.4 Hz, CH, C_{ar}), 94.1 (CH, C₅), 87.9 (d, *J* = 6.6 Hz, CH, C₇), 43.4 (CH₂, C₂), 28.1 (CH₂, C₄), 21.5 (CH₂, C₃).

7-(4-(trifluoromethyl)phenyl)hepta-5,6-dienal (**3j**)

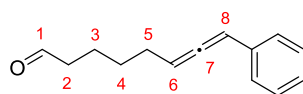
3j was prepared according to the general procedure (4) from **4j** (200 mg, 0.780 mmol), oxalyl chloride (0.10 mL, 1.171 mmol), DMSO (0.17 mL, 2.341 mmol) and Et₃N (0.65 mL, 4.683 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL). **3j** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: MTBE/ Petroleum ether, 10/90) as a colorless oil (148 mg, 0.586 mmol, 75 %). *R_f* = 0.22 (MTBE/Petroleum ether, 10/90). IR (neat) ν_{max} 2940, 1950, 1724, 1615, 1324, 1163, 1118, 1065, 1016, 847, 755 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.75 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H, H₁), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 6.19–6.15 (m, 1H, H₇), 5.61 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, H₅), 2.50 (td, *J* = 7.2 and 1.5 Hz, 2H, 2×H₂), 2.18 (qd, *J* = 7.0 and 3.0 Hz, 2H, 2×H₄), 1.86–1.76 (m, 2H, 2×H₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 206.3 (C_q, C₆), 202.1 (CH, C₁), 138.9 (C_q, C_{ar}), 128.9 (q, *J* = 32.4 Hz, C_q, C_{ar}), 126.9 (CH, 2×C_{ar}), 125.7 (q, *J* = 3.6 Hz, CH, 2×C_{ar}), 124.2 (q, *J* = 271.7 Hz, C_q, C_{ar}), 94.9 (CH, C₇), 94.6 (CH, C₅), 43.4 (CH₂, C₂), 28.0 (CH₂, C₄), 21.4 (CH₂, C₃).

7-(3-(trifluoromethyl)phenyl)hepta-5,6-dienal (**3k**)

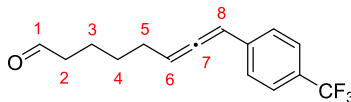
3k was prepared according to the general procedure (4) from **4k** (293 mg, 1.145 mmol), oxalyl chloride (0.15 mL, 1.718 mmol), DMSO (0.27 mL, 3.436 mmol) and Et₃N (0.95 mL, 6.871 mmol) in CH₂Cl₂ (12 mL). **3k** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: MTBE/Petroleum ether, 10/90) as a colorless oil (220 mg, 0.865 mmol, 76 %). *R_f* = 0.28 (MTBE/Petroleum ether, 10/90). IR (neat) ν_{max} 2936, 1951, 1724, 1329, 1164, 1124, 1071, 903, 804, 743, 697 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.76 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H, H₁), 7.49 (s, 1H, H_{ar}), 7.44–7.38 (m, 3H, 3×H_{ar}), 6.19–6.15 (m, 1H, H₇), 5.61 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, H₅), 2.50 (td, *J* = 7.2 and 1.3 Hz, 2H, 2×H₂), 2.19 (qd, *J* = 7.0 and 3.0 Hz, 2H, 2×H₄), 1.86–1.78 (m, 2H, 2×H₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 205.9 (C_q, C₆), 202.2 (CH, C₁), 136.0 (C_q, C_{ar}), 131.2 (q, *J* = 32.4 Hz, C_q, C_{ar}), 129.9 (CH, C_{ar}), 129.2 (CH, C_{ar}), 124.3 (q, *J* = 272.3 Hz, CH, C_{ar}), 123.6 (q, *J* = 3.8 Hz, C_q, C_{ar}), 123.3 (q, *J* = 3.8 Hz, C_q, C_{ar}), 95.1 (CH, C₅), 94.6 (CH, C₇), 43.4 (CH₂, C₂), 28.0 (CH₂, C₄), 21.4 (CH₂, C₃).

7-(4-methoxyphenyl)hepta-5,6-dienal (**3l**)

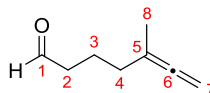
3l was prepared according to the general procedure (4) from **4l** (250 mg, 1.145 mmol), oxalyl chloride (0.15 mL, 1.718 mmol), DMSO (0.27 mL, 3.436 mmol) and Et₃N (0.95 mL, 6.871 mmol) in CH₂Cl₂ (12 mL). **3l** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: MTBE/Petroleum ether, 5/95) as a yellow oil (120 mg, 0.553 mmol, 48 %). *R_f* = 0.23 (MTBE/Petroleum ether, 10/90). **IR (neat)** ν_{\max} 2936, 2723, 1951, 1722, 1607, 1511, 1452, 1328, 1245, 1164, 1122, 1071, 1033, 835, 805, 697 cm⁻¹. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 9.74 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₁), 7.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 6.12-6.08 (m, 1H, H₇), 5.51 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H, H₅), 3.78 (s, 3H, OMe), 2.49 (td, *J* = 7.3 and 1.7 Hz, 2H, 2×H₂), 2.19-2.10 (m, 2H, 2×H₄), 1.85-1.77 (m, 2H, 2×H₃). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 204.9 (C_q, C₆), 202.5 (CH, C₁), 158.9 (C_q, C_{ar}), 127.9 (CH, 2×C_{ar}), 127.1 (C_q, C_{ar}), 114.3 (CH, 2×C_{ar}), 94.9 (CH, C₇), 94.2 (CH, C₅), 55.5 (CH₃, OMe), 43.5 (CH₂, C₂), 28.4 (CH₂, C₄), 21.6 (CH₂, C₃).

8-phenylocta-6,7-dienal (**3m**)

3m was prepared according to the general procedure (4) from **4m** (300 mg, 1.483 mmol), oxalyl chloride (0.22 mL, 2.595 mmol), DMSO (0.37 mL, 5.190 mmol) and Et₃N (1.44 mL, 10.380 mmol) in CH₂Cl₂ (18 mL). **3m** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 5/95) as a colorless oil (240 mg, 1.198 mmol, 81 %). *R_f* = 0.28 (EtOAc/Petroleum ether, 5/95). **IR (neat)** ν_{\max} 3356, 2932, 2858, 1948, 1720, 1598, 1495, 1458, 1265, 1175, 1071, 1027, 913, 878, 775, 692 cm⁻¹. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 9.75 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H₁), 7.34-7.26 (m, 4H, 4×H_{ar}), 7.23-7.16 (m, 1H, H_{ar}), 6.17-6.13 (m, 1H, H₈), 5.57 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, H₆), 2.45 (td, *J* = 7.2 and 3.0 Hz, 2H, 2×H₂), 2.17 (qd, *J* = 7.0 and 3.0 Hz, 2H, 2×H₅), 1.77-1.68 (m, 2H, 2×H₃), 1.59-1.48 (m, 2H, 2×H₄). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 205.4 (C_q, C₇), 202.7 (CH, C₁), 135.0 (C_q, C_{ar}), 128.8 (CH, 2×C_{ar}), 126.9 (CH, C_{ar}), 126.8 (CH, 2×C_{ar}), 95.1 (CH, C₈), 94.6 (CH, C₆), 43.8 (CH₂, C₂), 28.6 (CH₂, C₄ and C₅), 21.7 (CH₂, C₃).

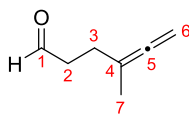
8-(4-(trifluoromethyl)phenyl)octa-6,7-dienal (**3n**)

3n was prepared according to the general procedure (4) from **4n** (300 mg, 1.110 mmol), oxalyl chloride (0.14 mL, 1.665 mmol), DMSO (0.24 mL, 3.330 mmol) and Et₃N (0.93 mL, 6.660 mmol) in CH₂Cl₂ (7 mL). **3n** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 5/95) as a colorless oil (175 mg, 0.667 mmol, 60 %). *R_f* = 0.18 (EtOAc /Petroleum ether, 5/95). IR (neat) ν_{max} 2933, 2861, 1949, 1724, 1615, 1322, 1162, 1118, 1065, 1016, 879, 854, 754 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.74 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H1), 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H, 4×H_{ar}), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H, 4×H_{ar}), 6.17-6.12 (m, 1H, H8), 5.60 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, H6), 2.43 (td, *J* = 7.2 and 1.5 Hz, 2H, 2×H2), 2.16 (qd, *J* = 7.2 and 3.0 Hz, 2H, 2×H5), 1.75-1.64 (m, 2H, 2×H3), 1.55-1.46 (m, 2H, 2×H4). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 206.3 (C_q, C6), 202.5 (CH, C1), 139.1 (C_q, C_{ar}), 131.2 (C_q, C_{ar}), 126.9 (CH, 2×C_{ar}), 125.7 (q, *J* = 3.3 Hz, CH, 2×C_{ar}), 123.3 (q, *J* = 278.8 Hz, C_q, C_{ar}), 95.3 (CH, C8), 94.4 (CH, C6), 44.0 (CH₂, C2), 28.6 (CH₂, C4), 28.4 (CH₂, C5), 21.7 (CH₂, C3).

5-methylhepta-5,6-dienal (**3o**)

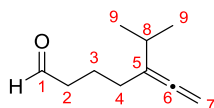
3o was prepared according to the general procedure (4) from **4o** (300 mg, 2.381 mmol), oxalyl chloride (0.31 mL, 3.570 mmol), DMSO (0.51 mL, 7.150 mmol) and Et₃N (1.99 mL, 14.280 mmol) in CH₂Cl₂ (13 mL). **3o** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: MTBE/Petroleum ether, 1/9) as a colorless oil (180 mg, 1.450 mmol, 61%). *R_f* = 0.35 (MTBE/Petroleum ether: 1/9). IR (neat) ν_{max} 2940, 2719, 1959, 1722, 1445, 1390, 1371, 1073, 1001, 920, 846, 610 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.71 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H, H1), 4.58-4.52 (m, 2H, 2×H7), 2.41 (td, *J* = 7.3 and 1.9 Hz, 2H, 2×H2), 1.95-1.88 (m, 2H, 2×H4), 1.77-1.67 (m, 2H, 2×H3), 1.61 (t, *J* = 1.9 Hz, 3H, 3×H8). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 206.2 (C_q, C6), 202.6 (CH, C1), 97.6 (C_q, C5), 74.7 (CH₂, C7), 43.4 (CH₂, C2), 32.7 (CH₂, C4), 19.9 (CH₃, C8), 18.8 (CH₂, C3).

4-methylhexa-4,5-dienal (3p)



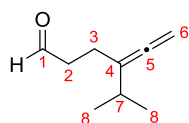
3p was prepared according to the general procedure (4) from **4p** (160 mg, 1.597 mmol), oxalyl chloride (0.21 mL, 2.396 mmol), DMSO (0.34 mL, 4.791 mmol) and Et₃N (1.34 mL, 9.582 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL). **3p** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 3/97 to 5/95) as a colorless oil (104 mg, 0.944 mmol, 66%). *R_f* = 0.35 (EtOAc/Petroleum ether: 2/98). IR (neat) ν_{max} 2937, 2901, 1961, 1725, 1441, 1430, 1383, 1062, 1032, 875 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.75 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H, H1), 4.67-4.61 (m, 2H, 2×H6), 2.55 (td, *J* = 7.5 and 1.5 Hz, 2H, 2×H2), 2.27-2.19 (m, 2H, 2×H3), 1.69 (t, *J* = 3.2 Hz, 3H, 3×H7). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 206.0 (C_q, C5), 202.4 (CH, C1), 97.8 (C_q, C4), 76.2 (CH₂, C6), 41.7 (CH₂, C2), 25.8 (CH₂, C3), 19.2 (CH₃, C7).

5-isopropylhepta-5,6-dienal (3q)



3q was prepared according to the general procedure (4) from **4q** (570 mg, 3.695 mmol), oxalyl chloride (0.64 mL, 5.543 mmol), DMSO (0.79 mL, 11.086 mmol) and Et₃N (3.09 mL, 22.172 mmol) in CH₂Cl₂ (22 mL). **3q** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: MTBE/Petroleum ether, 5/95) as a colorless oil (340 mg, 2.233 mmol, 60%). *R_f* = 0.40 (MTBE/Petroleum ether: 5/95). IR (neat) ν_{max} 2962, 2872, 2713, 1952, 1725, 1450, 1383, 845 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.75 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, H1), 4.73-4.68 (m, 2H, 2×H7), 2.45 (td, *J* = 7.3 and 1.7 Hz, 2H, 2×H2), 2.10-2.02 (m, 1H, H8), 2.01-1.94 (m, 2H, 2×H4), 1.81-1.71 (m, 2H, 2×H3), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, 6×H9). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 204.8 (C_q, C6), 202.9 (CH, C1), 109.0 (C_q, C5), 77.5 (CH₂, C7), 43.7 (CH₂, C2), 30.6 (CH, C8), 29.6 (CH₂, C4), 21.7 (CH₃, 2×C9), 20.3 (CH₂, C3).

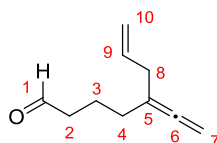
4-isopropylhexa-4,5-dienal (3r)



3r was prepared according to the general procedure (4) from **4r** (350 mg, 2.500 mmol), oxalyl chloride (0.32 mL, 3.750 mmol), DMSO (0.53 mL, 7.500 mmol) and Et₃N (2.09 mL, 15.000 mmol) in

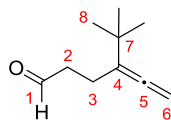
CH₂Cl₂ (17 mL). **3r** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: MTBE/Petroleum ether, 5/95) as a colorless oil (290 mg, 2.100 mmol, 84%). *R_f* = 0.32 (MTBE/Petroleum ether, 10/90). IR (neat) ν_{\max} 2917, 2843, 2703, 1947, 1439, 1388, 1055, 970, 891, 723 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.72 (s, 1H, H1), 4.73-4.67 (m, 2H, 2×H6), 2.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, 2×H3), 2.26-2.19 (m, 2H, 2×H2), 2.10-2.00 (m, 1H, H7), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, 6×H8). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 204.6 (C_q, C5), 202.4 (CH, C1), 108.9 (C_q, C4), 78.6 (CH₂, C6), 41.7 (CH₂, C2), 30.9 (CH, C7), 22.6 (CH₂, C3), 21.6 (CH₃, 2×C8).

5-vinylideneoct-7-enal (**3s**)



3s was prepared according to the general procedure (4) from **4s** (330 mg, 2.168 mmol), oxalyl chloride (0.28 mL, 3.251 mmol), DMSO (0.46 mL, 6.504 mmol) and Et₃N (1.81 mL, 13.008 mmol) in CH₂Cl₂ (12 mL). **3s** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: MTBE/Petroleum ether, 4/96) as a colorless oil (220 mg, 1.464 mmol, 68 %). *R_f* = 0.35 (MTBE/Petroleum ether, 5/95). IR (neat) ν_{\max} 3079, 2932, 2718, 1958, 1725, 1639, 1431, 993, 915, 848 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.75 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H1), 5.78 (ddt, *J* = 17.1, 10.1 and 6.9 Hz, 1H, H9), 5.08-4.99 (m, 2H, 2×H10), 4.71-4.67 (m, 2H, 2×H7), 2.71-2.66 (m, 2H, 2×H8), 2.45 (td, *J* = 7.3 and 1.8 Hz, 2H, 2×H2), 2.00-1.91 (m, 2H, 2×H4), 1.82-1.72 (m, 2H, 2×H3). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 206.2 (C_q, C6), 202.6 (CH, C1), 135.8 (CH, C9), 116.3 (CH₂, C10), 101.0 (C_q, C5), 76.4 (CH₂, C7), 43.6 (CH₂, C2), 37.4 (CH₂, C8), 31.0 (CH₂, C4), 20.1 (CH₂, C3).

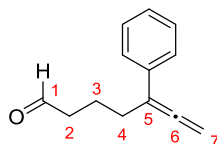
4-(*tert*-butyl)hexa-4,5-dienal (**3t**)



3t was prepared according to the general procedure (4) from **4t** (450 mg, 2.917 mmol), oxalyl chloride (0.38 mL, 4.376 mmol), DMSO (0.62 mL, 8.752 mmol) and Et₃N (2.44 mL, 17.504 mmol) in CH₂Cl₂ (16 mL). **3t** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: MTBE/Petroleum ether, 5/95) as a colorless oil (345 mg, 2.267 mmol, 78 %). *R_f* = 0.25 (EtOAc/Petroleum ether, 5/95). IR (neat) ν_{\max} 3418, 2963, 2866, 1951, 1724, 1462, 1362, 1239, 1218, 996, 919, 845, 675 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.75 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H, H1), 4.73 (t, *J* = 4.1 Hz, 2H, 2×H6), 2.54 (td, *J* = 7.0 and 0.9 Hz, 2H, 2×H2), 2.31-2.24 (m, 2H, 2×H3), 1.05 (s, 9H, 9×H8). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 204.5 (C_q,

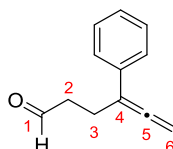
C5), 202.8 (CH, C1), 111.9 (C_q, C4), 78.7 (CH₂, C6), 42.1 (CH₂, C2), 33.1 (C_q, C7), 29.3 (CH₃, 3×C8), 19.4 (CH₂, C3).

5-phenylhepta-5,6-dienal (3v)



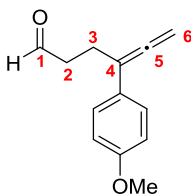
3v was prepared according to the general procedure (4) from **4v** (550 mg, 2.921 mmol), oxalyl chloride (0.38 mL, 4.382 mmol), DMSO (0.62 mL, 8.763 mmol) and Et₃N (2.44 mL, 17.256 mmol) in CH₂Cl₂ (17 mL). **3v** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: MTBE/Petroleum ether, 5/95) as a colorless oil (340 mg, 1.825 mmol, 63 %). *R_f* = 0.27 (MTBE/Petroleum ether, 5/95). **IR (neat)** ν_{max} 2951, 2721, 1940, 1723, 1494, 1452, 855, 764, 696 cm⁻¹. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 9.77 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H, H1), 7.39-7.35 (m, 2H, 2×H_{ar}), 7.33-7.28 (m, 2H, 2×H_{ar}), 7.22-7.16 (m, 1H, H_{ar}), 5.08 (t, *J* = 3.3 Hz, 2H, 2×H7), 2.52 (td, *J* = 7.3 and 1.7 Hz, 2H, 2×H8), 2.49-2.43 (m, 2H, 2×H4), 1.90 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, 2×H3). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 208.7 (C_q, C6), 202.5 (CH, C1), 136.1 (C_q, C_{ar}), 128.7 (CH, 2×C_{ar}), 127.0 (CH, C_{ar}), 126.1 (CH, 2×C_{ar}), 104.4 (C_q, C5), 78.9 (CH₂, C7), 43.6 (CH₂, C2), 29.0 (CH₂, C4), 20.5 (CH₂, C3).

4-phenylhexa-4,5-dienal (3w)



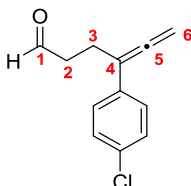
3w was prepared according to the general procedure (4) from **4w** (800 mg, 4.59 mmol), oxalyl chloride (0.60 mL, 6.89 mmol), DMSO (0.98 mL, 13.8 mmol) and Et₃N (3.84 mL, 27.5 mmol) in CH₂Cl₂ (28.0 mL). **3w** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: Petroleum ether/MTBE, 5/95) as a colorless oil (530 mg, 3.08 mmol, 67 %). *R_f* = 0.29 (MTBE/Petroleum ether, 5/95). **IR (neat)** ν_{max} 3053, 2821, 2721, 1941, 1725, 1596, 1493, 1451, 1387, 1075, 856, 762, 694 cm⁻¹. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 9.82 (s, 1H, H1), 7.33-7.10 (m, 5H, 5×H_{ar}), 5.15-5.12 (m, 2H, 2×H6), 2.72-2.60 (m, 4H, 2×H2 and 2×H3). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 208.4 (C_q, C5), 202.0 (C_q, C1), 135.9 (C_q, C_{ar}), 128.7 (CH, 2×C_{ar}), 127.2 (CH, C_{ar}), 126.0 (CH, 2×C_{ar}), 104.2 (C_q, C4), 80.2 (CH₂, C6), 41.9 (CH₂, C2), 22.2 (CH₂, C3).

4-(4-methoxyphenyl)hexa-4,5-dienal (3x)



3x was prepared according to the general procedure (4) from **4x** (400 mg, 1.958 mmol), oxalyl chloride (0.25 mL, 2.937 mmol), DMSO (0.42 mL, 5.875 mmol) and Et₃N (1.64 mL, 11.749 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL). **3x** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: MTBE/Heptane, 5/95) as a colorless oil (255 mg, 1.262 mmol, 65 %). *R_f* = 0.22 (MTBE/Heptane, 10/90). IR (neat) ν_{max} 2935, 2894, 2725, 1941, 1720, 1606, 1509, 1464, 1411, 1246, 1178, 1113, 1032, 856, 830, 729 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.82 (s, 1H, H1), 7.31 (dd, *J* = 8.7 and 4.9 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 6.86 (dd, *J* = 9.0 and 4.5 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 5.11 (t, *J* = 3.4 Hz, 2H, 2×H6), 3.79 (s, 3H, OMe), 2.73-2.70 (m, 4H, 2×H2 and 2×H3). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 208.0 (C_q, C5), 202.1 (C_q, C1), 158.9 (C_q, C_{ar}), 128.0 (C_q, C_{ar}), 127.1 (CH, 2×C_{ar}), 114.1 (CH, 2×C_{ar}), 103.7 (C_q, C4), 80.2 (CH₂, C6), 55.5 (CH₃, OMe), 41.9 (CH₂, C2), 22.1 (CH₂, C3). HRMS (ESI) calc for C₁₃H₁₅O₂ [M+H]⁺ 203.1072, found 203.1053.

4-(4-chlorophenyl)hexa-4,5-dienal (3y)



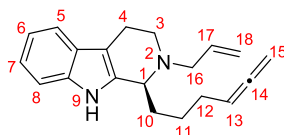
3y was prepared according to the general procedure (4) from **4y** (500 mg, 2.396 mmol), oxalyl chloride (0.31 mL, 3.594 mmol), DMSO (0.51 mL, 7.188 mmol) and Et₃N (2.00 mL, 14.376 mmol) in CH₂Cl₂ (12 mL). **3y** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 5/95 to 20/80) as a yellow solid (427 mg, 2.066 mmol, 86 %). *R_f* = 0.31 (EtOAc/Heptane, 10/90). IR (neat) ν_{max} 2924, 1941, 1723, 1491, 1400, 1095, 1012, 857, 830, 741 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.82 (s, 1H, H1), 7.33-7.25 (m, 4H, 4×H_{ar}), 5.15 (t, *J* = 3.8 Hz, 2H, 2×H6), 2.71-2.69 (m, 4H, 2×H2 and 2×H3). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 208.3 (C_q, C5), 201.7 (C_q, C1), 134.4 (C_q, C_{ar}), 132.8 (C_q, C_{ar}), 128.8 (CH, 2×C_{ar}), 127.3 (CH, 2×C_{ar}), 103.5 (C_q, C4), 80.7 (CH₂, C6), 41.8 (CH₂, C2), 21.9 (CH₂, C3).

IV. Synthesis of tetrahydro- β -carbolines 1

General procedure (5):

A mixture of N_β -allyl tryptamine **2** (1 equiv.), catalyst **9b**¹⁵¹ (0.02 equiv.), and 4 Å molecular sieves (0.23 g for 0.35 mmol of **2**, powdered) in toluene (1.5 mL for 0.1 mmol of **2**) was stirred for 5 min at room temperature under an argon atmosphere. Subsequently, aldehyde **3** (3 equiv.) was added, and the mixture was stirred at 30 °C for the 16 h. After the reaction was completed (TLC monitoring), the reaction mixture was filtered over silica path. The filtrate was concentrated under *vacuum* and purified by flash chromatography to give the desired product **1**.¹⁵²

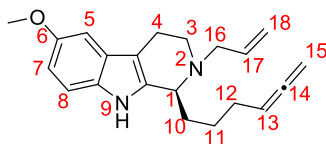
(S)-2-allyl-1-(hexa-4,5-dien-1-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indole (1aa)



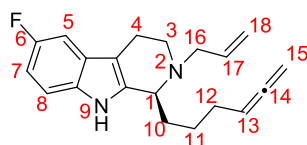
1aa was prepared according to the general procedure (5) from N_β -allyl tryptamine **2a** (118 mg, 0.590 mmol), aldehyde **3a** (195 mg, 1.770 mmol), catalyst **9b** (8.7 mg, 0.012 mmol) and 4 Å molecular sieves (400 mg) in toluene (9 mL). **1aa** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: MTBE/Petroleum ether, 1/4) as a yellow oil (152 mg, 0.521 mmol, 88%). R_f = 0.28 (MTBE/Petroleum ether: 1/3). $[\alpha]_D^{26} +10.50$ (c 1.00, CHCl_3). IR (neat) ν_{max} 3407, 3056, 2925, 2852, 1955, 1453, 1324, 1301, 1105, 1010, 920, 842, 797, 740 cm^{-1} . ee = 94%, determined on a Chiralpak AD-H column [Heptane 0.1% Et_3N : IPA 0.1% Et_3N , 97:3, 1 mL/min, λ = 272 nm, retention times: 6.65 min (minor) and 9.35 min (major)]. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (s, 1H, H₉), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.17-7.05 (m, 2H, 2×H_{ar}), 6.00-5.85 (m, 1H, H₁₇), 5.18-5.04 (m, 3H, H₁₃ and 2×H₁₈), 4.70-4.62 (m, 2H, 2×H₁₅), 3.68 (t, J = 6.2 Hz, 1H, H₁), 3.25 (d, J = 6.2 Hz, 2H, 2×H₁₆), 3.22-3.17 (m, 1H, H_{3a}), 2.99-2.90 (m, 1H, H_{3b}), 2.88-2.76 (m, 1H, H_{4a}), 2.62-2.52 (m, 1H, H_{4b}), 2.10-1.99 (m, 2H, 2×H₁₂), 2.10-1.99 (m, 2H, 2×H₁₀), 2.10-1.99 (m, 2H, 2×H₁₁). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 208.8 (C_q , C₁₄), 136.9 (CH, C₁₇), 136.0 (C_q , C_{ar}), 135.4 (C_q , C_{ar}), 127.5 (C_q , C_{ar}), 121.6 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.3 (CH, C_{ar}), 117.4 (CH₂, C₁₈), 110.8 (CH, C_{ar}), 108.2 (C_q , C_{ar}), 90.0 (CH, C₁₃), 75.0 (CH₂, C₁₅), 56.5 (CH₂, C₁₆), 56.2 (CH, C₁), 45.3 (CH₂, C₃), 33.9 (CH₂, C₁₀), 28.6 (CH₂, C₁₂), 26.1 (CH₂, C₁₁), 18.2 (CH₂, C₄). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 293.2018, found 293.2017.

¹⁵¹ F. X. Xu, D. Huang, C. Han, W. Shen, X. F. Lin, Y. G. Wang, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8677-8680.

¹⁵² Racemic substrates were prepared using the same procedure with $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{OH}$ (5 mol%) as the catalyst.

(S)-2-allyl-1-(hexa-4,5-dien-1-yl)-6-methoxy-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indole (1ab)

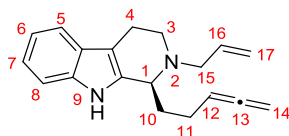
1ab was prepared according to the general procedure (5) from *N*_β-allyl tryptamine **2b** (81 mg, 0.350 mmol), aldehyde **3a** (116 mg, 1.050 mmol), catalyst **9b** (5.2 mg, 0.007 mmol) and 4 Å molecular sieves (230 mg) in toluene (5.2 mL). **1ab** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: MTBE/Petroleum ether, 1/4) as a yellow oil (99.5 mg, 0.309 mmol, 88%). *R*_f = 0.30 (MTBE/Petroleum ether: 1/3). $[\alpha]_D^{26} +5.70$ (*c* 1.00, CHCl₃). IR (neat) ν_{\max} 3410, 2930, 2846, 1954, 1626, 1590, 1482, 1453, 1435, 1317, 1214, 1135, 1112, 996, 920, 841 cm⁻¹. ee = 94%, determined on a Chiralpak AD-H column [Heptane 0.1% Et₃N: IPA 0.1% Et₃N, 95:5, 1 mL/min, λ = 277 nm, retention times: 7.93 (minor) and 1085 (major)]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (s, 1H, H₉), 7.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_{ar}), 6.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H_{ar}), 6.80 (dd, *J* = 8.7 and 2.5 Hz, 1H, H_{ar}), 5.98-5.85 (m, 1H, H₁₇), 5.17-5.03 (m, 3H, 2×H₁₈, H₁₃), 4.67-4.63 (m, 2H, 2×H₁₅), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.65 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, H₁), 3.24-3.16 (m, 3H, 2×H₁₆, H_{3a}), 2.97-2.89 (m, 1H, H_{3b}), 2.83-2.73 (m, 1H, H_{4a}), 2.56-2.48 (m, 1H, H_{4b}), 2.08-1.98 (m, 2H, 2×H₁₂), 1.82-1.73 (m, 2H, 2×H₁₀), 1.64-1.54 (m, 2H, 2×H₁₁). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 208.8 (C_q, C₁₄), 154.2 (C_q, C_{ar}), 136.9 (CH, C₁₇), 136.4 (C_q, C_{ar}), 131.0 (C_q, C_{ar}), 127.9 (C_q, C_{ar}), 117.4 (CH₂, C₁₈), 111.5 (CH, C_{ar}), 111.3 (CH, C_{ar}), 108.1 (C_q, C_{ar}), 100.6 (C_q, C_{ar}), 90.0 (CH, C₁₃), 75.0 (CH₂, C₁₅), 56.5 (CH₂, C₁₆), 56.3 (CH₃, OMe), 56.2 (CH, C₁), 45.3 (CH₂, C₃), 33.9 (CH₂, C₁₀), 28.6 (CH₂, C₁₂), 26.1 (CH₂, C₁₁), 18.2 (CH₂, C₄). HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₇N₂O [M+H]⁺ 323.2123, found 323.2110.

(S)-2-allyl-6-fluoro-1-(hexa-4,5-dien-1-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indole (1ac)

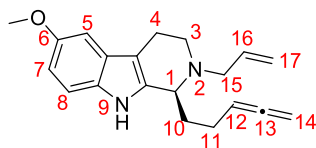
1ac was prepared according to the general procedure (5) from *N*_β-allyl tryptamine **2c** (77 mg, 0.350 mmol), aldehyde **3a** (116 mg, 1.050 mmol), catalyst **9b** (5.2 mg, 0.007 mmol) and 4 Å molecular sieves (230 mg) in toluene (5.2 mL). **1ac** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: MTBE/Petroleum ether, 1/4) as a yellow oil (68 mg, 0.219 mmol, 63%). *R*_f = 0.21 (MTBE/Petroleum ether: 1/5). $[\alpha]_D^{26} +6.40$ (*c* 1.00, CHCl₃). IR (neat) ν_{\max} 3421, 2927, 2851, 1955, 1631, 1586, 1483, 1450, 1317, 1130, 1108, 908, 845, 794, 730 cm⁻¹. ee = 93%, determined on a Chiralpak AD-H column [Heptane 0.1% Et₃N: IPA 0.1% Et₃N, 95:5, 1 mL/min, λ = 277 nm, retention times: 5.22 min (minor) and 6.94 min (major)]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (s, 1H, H₉), 7.19 (dd,

$J = 8.8$ and 4.4 Hz, 1H, H_{ar}), 7.09 (dd, $J = 9.5$ and 2.4 Hz, 1H, H_{ar}), 6.85 (dd, $J = 9.1$ and 2.5 Hz, 1H, H_{ar}), 5.90 (dt, $J = 17.0$, 10.3 and 6.6 Hz, 1H, H17), 5.15-5.02 (m, 3H, 2×H18, H13), 4.66-4.62 (m, 2H, 2×H15), 3.65 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, H1), 3.23-3.14 (m, 3H, 2×H16, H3a), 2.92 (ddd, $J = 13.4$, 5.3 and 3.6 Hz, 1H, H3b), 2.80-2.70 (m, 1H, H4a), 2.49 (ddd, $J = 15.6$, 4.0 and 4.0 Hz, 1H, H4b), 2.07-1.98 (m, 2H, 2×H12), 1.80-1.73 (m, 2H, 2×H10), 1.63-1.53 (m, 2H, 2×H11). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 208.8 (C_q , C14), 158.1 (d, $J = 234.4$ Hz, C_q , C_{ar}), 137.5 (C_q , C_{ar}), 136.8 (CH, C17), 132.4 (C_q , C_{ar}), 128.4 (d, $J = 92.2$ Hz, C_q , C_{ar}), 117.5 (CH_2 , C18), 111.2 (d, $J = 9.9$ Hz, CH, C_{ar}), 109.5 (d, $J = 26.3$ Hz, CH, C_{ar}), 108.5 (d, $J = 4.9$ Hz, C_q , C_{ar}), 103.4 (d, $J = 23.6$ Hz, CH, C_{ar}), 90.0 (CH, C13), 75.0 (CH_2 , C15), 56.5 (CH_2 , C16), 56.2 (CH, C1), 45.2 (CH_2 , C3), 33.8 (CH_2 , C10), 28.6 (CH_2 , C12), 26.0 (CH_2 , C11), 18.1 (CH_2 , C4). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{F}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 311.1924, found 311.1919.

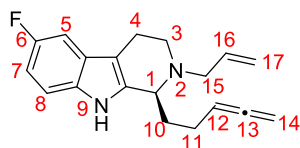
(S)-2-allyl-1-(penta-3,4-dien-1-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole (1ca)



1ca was prepared according to the general procedure (5) from N_β -allyl tryptamine **2a** (70 mg, 0.350 mmol), aldehyde **3c** (101 mg, 1.050 mmol), catalyst **9b** (5.2 mg, 0.007 mmol) and 4 Å molecular sieves (230 mg) in toluene (5.2 mL). **1ca** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: MTBE/Petroleum ether, 15/85) as a yellow oil (90 mg, 0.323 mmol, 92%). $R_f = 0.30$ (MTBE/Petroleum ether: 2/8). $[\alpha]_D^{26} +51.50$ (c 1.00, CHCl_3). IR (neat) ν_{max} 3410, 3056, 2934, 2845, 1954, 1458, 1339, 1301, 1109, 997, 845, 742 cm^{-1} . ee = 93%, determined on a Chiralpak AD-H column [Heptane 0.1% Et_3N : IPA 0.1% Et_3N , 97:3, 1 mL/min, $\lambda = 277$ nm, retention times: 5.66 min (minor) and 7.48 min (major)]. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (s, 1H, H9), 7.49 (dd, $J = 7.2$ and 1.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.30 (dd, $J = 7.2$ and 1.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.14 (dt, $J = 7.2$ and 1.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.09 (dt, $J = 7.2$ and 1.3 Hz, 1H, H_{ar}), 6.00-5.86 (m, 1H, H16), 5.25-5.09 (m, 3H, H12 and 2×H17), 4.75-4.70 (m, 2×H14), 3.76 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, H1), 3.28-3.17 (m, 3H, H3a and 2×H15), 3.03-2.93 (m, 1H, H3b), 2.90-2.77 (m, 1H, H4a), 2.60-2.50 (m, 1H, H4b), 2.27-2.15 (m, 2H, 2×H11), 1.92-1.82 (m, 2H, 2×H10). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 208.9 (C_q , C13), 137.0 (CH, C16), 136.0 (C_q , C_{ar}), 135.2 (C_q , C_{ar}), 127.5 (C_q , C_{ar}), 121.6 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.3 (CH, C_{ar}), 117.4 (CH_2 , C17), 110.8 (CH, C_{ar}), 108.2 (C_q , C_{ar}), 90.2 (CH, C12), 75.6 (CH_2 , C14), 56.6 (CH_2 , C15), 56.3 (CH, C1), 44.9 (CH_2 , C3), 33.7 (CH_2 , C10), 24.8 (CH_2 , C11), 17.9 (CH_2 , C4). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 279.1861, found 279.1852.

(S)-2-allyl-6-methoxy-1-(penta-3,4-dien-1-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole (1cb)

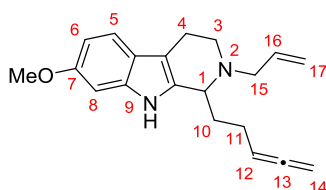
1ca was prepared according to the general procedure (5) from N_β -allyl tryptamine **2b** (81 mg, 0.350 mmol), aldehyde **3c** (101 mg, 1.050 mmol), catalyst **9b** (5.2 mg, 0.007 mmol) and 4 Å molecular sieves (230 mg) in toluene (5.2 mL). **1ca** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: MTBE/Petroleum ether, 15/85) as a yellow oil (97 mg, 0.314 mmol, 90%). R_f = 0.25 (MTBE/Petroleum ether : 1/4). $[\alpha]_D^{26} +34.10$ (c 1.00, CHCl_3). IR (neat) ν_{max} 3398, 2932, 2832, 1953, 1625, 1592, 1482, 1456, 1434, 1298, 1280, 1213, 1137, 114, 1030, 919, 832, 801 cm^{-1} . ee = 94%, determined on a Chiralpak AD-H column [Heptane 0.1% Et_3N : IPA 0.1% Et_3N , 95:5, 1 mL/min, λ = 277 nm, retention times: 6.92 min (minor) and 9.15 min (major)]. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (s, 1H, H9), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H_{ar}), 6.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H_{ar}), 6.78 (dd, J = 8.7 and 2.4 Hz, 1H, H_{ar}), 5.97-5.84 (m, 1H, H16), 5.22-5.08 (m, 3H, H12 and 2×H17), 4.74-4.69 (m, 2H, 2×H14), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.73 (t, J = 6.6 Hz, 1H, H1), 3.24-3.16 (m, 3H, 2×H15 and H3a), 3.00-2.93 (m, 1H, H3b), 2.85-2.74 (m, 1H, H4a), 2.54-2.46 (m, 1H, H4b), 2.23-2.14 (m, 2H, 2×H11), 1.89-1.81 (m, 2H, 2×H10). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 208.8 (C_q , C13), 154.2 (C_q , C_{ar}), 137.0 (CH, C16), 136.2 (C_q , C_{ar}), 131.0 (C_q , C_{ar}), 127.8 (C_q , C_{ar}), 117.4 (CH_2 , C17), 111.5 (CH, C_{ar}), 111.3 (CH, C_{ar}), 108.0 (C_q , C_{ar}), 100.6 (CH, C_{ar}), 90.2 (CH, C12), 75.6 (CH_2 , C14), 56.5 (CH_2 , C15), 56.2 (CH_3 , OMe), 55.3 (CH, C1), 44.9 (CH_2 , C3), 33.6 (CH_2 , C10), 24.8 (CH_2 , C11), 18.0 (CH_2 , C4). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 309.1967, found 309.1969.

(S)-2-allyl-6-fluoro-1-(penta-3,4-dien-1-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole (1cc)

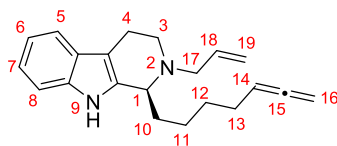
1cc was prepared according to the general procedure (5) from N_β -allyl tryptamine **2c** (77 mg, 0.350 mmol), aldehyde **3c** (101 mg, 1.050 mmol), catalyst **9b** (5.2 mg, 0.007 mmol) and 4 Å molecular sieves (230 mg) in toluene (5.2 mL). **1cc** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: MTBE/Petroleum ether, 2/8) as a yellow oil (70 mg, 0.236 mmol, 68%). R_f = 0.22 (MTBE/Petroleum ether: 15/85). $[\alpha]_D^{26} +47.30$ (c 1.00, CHCl_3). IR (neat) ν_{max} 3423, 3076, 2933, 2845, 1954, 1586, 1482, 1449, 1312, 1175, 1130, 1108, 995, 921, 845, 793 cm^{-1} . ee = 93%, determined on a Chiralpak AD-H column [Heptane 0.1% Et_3N : IPA 0.1% Et_3N , 95:5, 1 mL/min, λ = 277 nm, retention times: 5.61 min (minor) and 7.34 min (major)]. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (s, 1H, H9), 7.20 (dd, J = 8.7 and 4.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.11 (dd, J = 9.5 and 2.4 Hz, 1H, H_{ar}), 6.86 (td, J = 9.0 and 2.4 Hz, 1H,

Har), 5.97-5.83 (m, 1H, H16), 5.23-5.10 (m, 3H, H12 and 2×H17), 4.75-4.70 (m, 2H, 2×H14), 3.74 (t, J = 6.6 Hz, 1H, H1), 3.23-3.14 (m, 3H, 2×H15 and H3a), 3.00-2.93 (m, 1H, H3b), 2.83-2.73 (m, 1H, H4a), 2.52-2.44 (m, 1H, H4b), 2.24-2.11 (m, 2H, 2×H11), 1.92-1.81 (m, 2H, 2×H10). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ 208.9 (C_{q} , C13), 158.0 (d, J = 234.4 Hz, C_{q} , C_{ar}), 137.2 (C_{q} , C_{ar}), 136.9 (CH, C16), 132.4 (C_{q} , C_{ar}), 127.9 (d, J = 9.9 Hz, C_{q} , C_{ar}), 117.5 (CH_2 , C17), 111.3 (d, J = 9.9 Hz, CH, C_{ar}), 119.6 (d, J = 26.3 Hz, CH, C_{ar}), 108.5 (d, J = 4.9 Hz, C_{q} , C_{ar}), 103.4 (d, J = 23.6 Hz, CH, C_{ar}), 90.1 (CH, C12), 75.6 (CH_2 , C14), 56.5 (CH_2 , C15), 55.2 (CH, C1), 44.8 (CH_2 , C3), 33.5 (CH_2 , C10), 24.7 (CH_2 , C11), 17.9 (CH_2 , C4). **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{F}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 297.1767, found 297.1768.

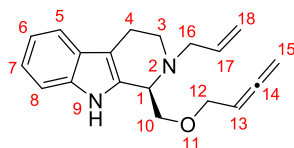
2-allyl-7-methoxy-1-(penta-3,4-dien-1-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indole (1cd)



1cd was prepared according to the general procedure (5) from N_{β} -allyl tryptamine **2d** (62 mg, 0.269 mmol), aldehyde **3c** (78 mg, 0.808 mmol), $(\text{PhO})_2\text{POOH}$ (3.4 mg, 0.013 mmol) and 4 Å molecular sieves (190 mg) in PhMe (4 mL). **1cd** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 5/95 to 25/75) as a yellow oil (65 mg, 0.211 mmol, 88%). R_f = 0.23 (EtOAc/Heptane, 15/85). **IR (neat)** ν_{max} 3420, 2945, 1896, 1547, 1423, 1407, 1296, 1255, 1111, 1074, 994, 941, 808, 745 cm^{-1} . **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ 7.58 (s, 1H, H9), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_{ar}), 6.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H_{ar}), 6.74 (dd, J = 8.5 and 2.3 Hz, 1H, H_{ar}), 5.90 (ddt, J = 17.0, 10.3 and 6.4 Hz, 1H, H16), 5.22-5.08 (m, 3H, H12 and 2×H17), 4.74-4.69 (m, 2H, 2×H14), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.71 (t, J = 6.6 Hz, 1H, H1), 3.23-3.14 (m, 3H, 2×H15 and H3a), 2.94 (ddd, J = 13.4, 5.2 and 2.8 Hz, 1H, H3b), 2.84-2.73 (m, 1H, H4a), 2.49 (ddd, J = 15.7, 4.8 and 2.8 Hz, 1H, H4b), 2.23-2.14 (m, 2H, 2×H11), 1.88-1.80 (m, 2H, 2×H10). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ 208.9 (C_{q} , C13), 156.4 (C_{q} , C_{ar}), 137.1 (CH, C16), 138.7 (C_{q} , C_{ar}), 133.9 (C_{q} , C_{ar}), 122.0 (C_{q} , C_{ar}), 118.7 (CH, C_{ar}), 117.3 (CH_2 , C17), 108.9 (CH, C_{ar}), 108.1 (C_{q} , C_{ar}), 95.2 (CH, C_{ar}), 90.2 (CH, C12), 75.5 (CH_2 , C14), 56.6 (CH_2 , C15), 56.1 (CH_3 , OMe), 55.3 (CH, C1), 45.0 (CH_2 , C3), 33.7 (CH_2 , C10), 24.8 (CH_2 , C11), 18.0 (CH_2 , C4). **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309.1967, found 309.1960.

(S)-2-allyl-1-(hepta-5,6-dien-1-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole (1b)

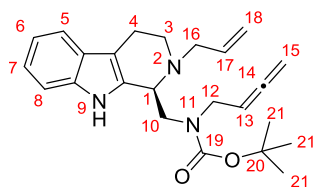
1b was prepared according to the general procedure (5) from N $_{\beta}$ -allyl tryptamine **2a** (70 mg, 0.350 mmol), aldehyde **3b** (132 mg, 1.050 mmol), catalyst **9b** (5.2 mg, 0.007 mmol) and 4 Å molecular sieves (230 mg) in toluene (5.2 mL). **1b** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 1/4) as a yellow oil (93 mg, 0.304 mmol, 87%). R_f = 0.20 (EtOAc/Heptane: 1/4). $[\alpha]_D^{26} +5.00$ (c 1.00, CHCl₃). IR (neat) ν_{\max} 3410, 3057, 2931, 2852, 1956, 1465, 1300, 1156, 996, 920, 843 cm⁻¹. ee = 94%, determined on a Chiralpak AD-H column [Heptane: IPA, 97:3, 1 mL/min, λ = 277 nm, retention times: 7.13 min (minor) and 9.10 min (major)]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (s, 1H, H₉), 7.50 (dd, J = 7.2 and 1.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.30 (dd, J = 7.2 and 1.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.14 (dt, J = 7.2 and 1.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.09 (dt, J = 7.2 and 1.3 Hz, 1H, H_{ar}), 6.02-5.87 (m, 1H, H₁₈), 5.20-5.06 (m, 3H, H₁₄ and 2×H₁₉), 4.69-4.64 (m, 2H, 2×H₁₆), 3.68 (t, J = 6.6 Hz, 1H, H₁), 3.30-3.19 (m, 3H, H_{3a} and 2×H₁₇), 3.01-2.91 (m, 1H, H_{3b}), 2.90-2.77 (m, 1H, H_{4a}), 2.63-2.54 (m, 1H, H_{4b}), 2.09-1.97 (m, 2H, 2×H₁₃), 1.81-1.71 (m, 2H, 2×H₁₀), 1.59-1.41 (m, 4H, 2×H₁₁ and 2×H₁₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 208.7 (C_q, C₁₅), 136.9 (CH, C₁₈), 136.0 (C_q, C_{ar}), 135.5 (C_q, C_{ar}), 127.5 (C_q, C_{ar}), 121.5 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.2 (CH, C_{ar}), 117.4 (CH₂, C₁₉), 110.8 (CH, C_{ar}), 108.2 (C_q, C_{ar}), 90.2 (CH, C₁₄), 74.9 (CH₂, C₁₆), 56.5 (CH₂, C₁₇), 56.4 (CH, C₁), 45.3 (CH₂, C₃), 34.4 (CH₂, C₁₀), 29.4 (CH₂, C₁₂), 28.3 (CH₂, C₁₃), 26.0 (CH₂, C₁₁), 18.2 (CH₂, C₄). HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₇N₂ [M+H]⁺ 307.2174, found 307.2161.

(R)-2-allyl-1-((buta-2,3-dien-1-yloxy)methyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole (1d)

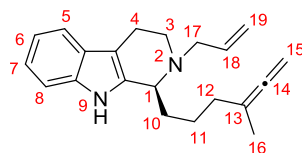
1d was prepared according to the general procedure (5) from N $_{\beta}$ -allyl tryptamine **2a** (70 mg, 0.350 mmol), aldehyde **3d** (118 mg, 1.050 mmol), catalyst **9b** (5.2 mg, 0.007 mmol) and 4 Å molecular sieves (230 mg) in toluene (5.2 mL). **1d** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 15/85) as a colorless oil (69.5 mg, 0.236 mmol, 67%). R_f = 0.22 (EtOAc/Petroleum ether: 2/8). $[\alpha]_D^{26} +49.40$ (c 1.00, CHCl₃). IR (neat) ν_{\max} 2962, 2908, 2844, 1956, 1455, 1362, 1259, 1088, 1012, 847, 794, 742 cm⁻¹. ee = 97%, determined on a Chiralpak AD-H column (Heptane 0.1% Et₃N: IPA 0.1% Et₃N, 96:4, 1 mL/min, λ = 277 nm, retention times: 5.67 min (major) and 7.39 min (minor)]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H, H₉), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.14 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.08 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H_{ar}), 6.00-5.87 (m, 1H, H₁₇),

5.29-5.22 (m, 1H, H13), 5.20 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, H18a), 5.16 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, H18b), 4.87-4.83 (m, 2H, 2×H15), 4.11-4.02 (m, 2H, 2×H12), 3.94-3.85 (m, 2H, H1 and H10a), 3.54 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H, H10b), 3.40-3.36 (m, 1H, H16a), 3.26-3.22 (m, 1H, H16b), 3.17-3.12 (m, 1H, H3a), 2.94-2.90 (m, 1H, H3b), 2.85-2.79 (m, 1H, H4a), 2.65-2.60 (m, 1H, H4b). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 209.4 (C_q , C7), 136.2 (C_q , C_{ar}), 136.1 (CH_2 , C17), 134.4 (C_q , C_{ar}), 127.0 (C_q , C_{ar}), 121.6 (CH , C_{ar}), 119.3 (CH , C_{ar}), 118.3 (CH , C_{ar}), 117.9 (CH_2 , C18), 111.0 (CH , C_{ar}), 108.3 (C_q , C_{ar}), 88.0 (CH , C13), 76.5 (CH_2 , C15), 72.9 (CH , C10), 69.0 (CH_2 , C12), 57.5 (CH_2 , C16), 56.0 (CH_2 , C1), 47.7 (CH_2 , C3), 19.0 (CH_2 , C4). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 295.1810, found 295.1811.

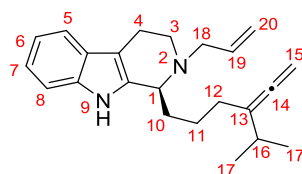
***tert*-butyl (S)-((2-allyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indol-1-yl)methyl)(buta-2,3-dien-1-yl)carbamate (**1e**)**



1e was prepared according to the general procedure (5) from N_β -allyl tryptamine **2a** (70 mg, 0.350 mmol), aldehyde **3e** (221 mg, 1.050 mmol), catalyst **9b** (5.2 mg, 0.007 mmol) and 4 Å molecular sieves (230 mg) in toluene (5.2 mL). **1e** was obtained after preparative HPLC chromatography (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 3/97 to 2/8) as a colorless oil (82.4 mg, 0.227 mmol, 65%). $R_f = 0.19$ (EtOAc/Petroleum ether: 1/9). $[\alpha]_D^{26} -4.30$ (c 0.46, CHCl_3). IR (neat) ν_{max} 3317, 2976, 2932, 1956, 1668, 1464, 1412, 1365, 1240, 1157, 1014, 920, 846, 740 cm^{-1} . ee = 54%, determined by SFC using chiral AD-H column (3% of ethanol as co-solvent, 4 mL/min, 100 bars, 30 °C, $\lambda = 277$ nm, retention times: 10.82 min (minor) and 13.77 min (major)). ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6 , 70 °C) δ 7.97 (s, 1H, H9), 7.57 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.21-7.14 (m, 3H, 3× H_{ar}), 5.95-5.87 (m, 1H, H17), 5.19-5.14 (m, 1H, H13), 5.12 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H, H18a), 5.07 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H, H18b), 4.64-4.60 (m, 2H, 2×H15), 4.08-4.03 (m, 2H, H12a and H1), 3.98-3.93 (m, 1H, H12b), 3.70 (dd, $J = 14.7$ and 4.2 Hz, 1H, H10a), 3.40 (dd, $J = 14.5$ and 7.4 Hz, 1H, H10b), 3.21 (dd, $J = 14.0$ and 6.3 Hz, 1H, H16a), 3.16-3.09 (m, 2H, H16b and H3a), 2.84 (ddd, $J = 13.6$, 5.0 and 3.0 Hz, 1H, H3b), 2.80-2.74 (m, 1H, H4a), 2.45 (ddd, $J = 15.5$, 4.6 and 2.9 Hz, 1H, H4b), 1.44 (s, 9H, 9×H21). ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6 , 70 °C) δ 209.8 (C_q , C14), 156.4 (C_q , C19), 137.7 (CH , C17), 137.5 (C_q , C_{ar}), 133.6 (C_q , C_{ar}), 128.5 (C_q , C_{ar}), 122.3 (CH , C_{ar}), 120.0 (CH , C_{ar}), 118.8 (CH , C_{ar}), 117.0 (CH_2 , C18), 111.7 (CH , C_{ar}), 109.4 (C_q , C_{ar}), 88.5 (CH , C13), 80.1 (C_q , C20), 76.3 (CH_2 , C15), 58.1 (CH , C1), 57.2 (CH , C16), 51.3 (CH_2 , C10), 48.5 (CH_2 , C12), 45.8 (CH_2 , C3), 28.9 (CH_3 , 3×C21), 18.6 (CH_2 , C4). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393.2495, found 394.2490.

(S)-2-allyl-1-(4-methylhexa-4,5-dien-1-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole (1f)

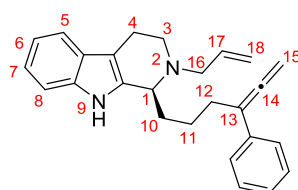
1f was prepared according to the general procedure (5) from N_β -allyl tryptamine **2a** (70 mg, 0.350 mmol), aldehyde **3o** (132 mg, 1.050 mmol), catalyst **9b** (5.2 mg, 0.007 mmol) and 4 Å molecular sieves (230 mg) in toluene (5.2 mL). **1f** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: MTBE/Petroleum ether, 3/7) as a yellow oil (80.4 mg, 0.262 mmol, 75%). R_f = 0.25 (MTBE/Petroleum ether: 3/7). $[\alpha]_D^{26} +3.7$ (c 1.15, CHCl_3). IR (neat) ν_{max} 3406, 3056, 2934, 2844, 1958, 1589, 1455, 1301, 1144, 996, 921, 846, 750 cm^{-1} . ee = 94%, determined on a Chiralpak AD-H column [Heptane 0.1% Et_3N : IPA 0.1% Et_3N , 97:3, 1 mL/min, λ = 277 nm, retention times: 5.91 min (minor) and 8.40 min (major)]. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (s, 1H, H₉), 7.48 (dd, J = 7.3 and 1.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.27 (dd, J = 7.0 and 1.4 Hz, 1H, H_{ar}), 7.16-7.06 (m, 2H, 2×H_{ar}), 5.93 (dt, J = 16.7, 10.5 and 6.2 Hz, 1H, H₁₈), 5.17-5.11 (m, 2H, 2×H₁₉), 4.63-4.57 (m, 2H, 2×H₁₅), 3.66 (t, J = 6.2 Hz, 1H, H₁), 3.26-3.17 (m, 3H, 2×H₁₇, H_{3a}), 2.97-2.93 (m, 1H, H_{3b}), 2.91-2.78 (m, 1H, H_{4a}), 2.57 (dt, J = 15.6 and 4.0 Hz, 1H, H_{4b}), 2.02-1.95 (m, 2H, 2×H₁₂), 1.80-1.73 (m, 2H, 2×H₁₀), 1.68-1.59 (m, 5H, 3×H₁₆ and 2×H₁₁). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 206.4 (C_q , C₁₄), 136.9 (CH, C₁₈), 135.9 (C_q , C_{ar}), 135.5 (C_q , C_{ar}), 127.5 (C_q , C_{ar}), 121.5 (CH, C_{ar}), 119.4 (CH, C_{ar}), 118.2 (CH, C_{ar}), 117.4 (CH₂, C₁₉), 110.8 (CH, C_{ar}), 108.0 (C_q , C_{ar}), 98.3 (C_q , C₁₃), 74.2 (CH₂, C₁₅), 56.4 (CH₂, C₁₇), 56.2 (CH, C₁), 45.2 (CH₂, C₃), 33.9 (CH₂, C₁₂), 33.7 (CH₂, C₁₀), 24.2 (CH₂, C₁₁), 18.8 (CH₃, C₁₆), 18.1 (CH₂, C₄). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 307.2174, found 307.2171.

(S)-2-allyl-1-(4-isopropylhexa-4,5-dien-1-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole (1g)

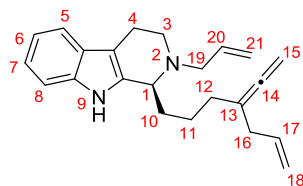
1g was prepared according to the general procedure (5) from N_β -allyl tryptamine **2a** (70 mg, 0.350 mmol), aldehyde **3q** (160 mg, 1.050 mmol), catalyst **9b** (5.2 mg, 0.007 mmol) and 4 Å molecular sieves (230 mg) in toluene (5.2 mL). **1g** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 2/8) as a yellow oil (107 mg, 0.320 mmol, 75%). R_f = 0.30 (EtOAc/Petroleum ether: 15/85). $[\alpha]_D^{26} +7.7$ (c 1.00, CHCl_3). IR (neat) ν_{max} 3410, 2959, 2931, 1952, 1713, 1464, 1300, 1110, 996, 919, 844, 740 cm^{-1} . ee = 95%, determined on a Chiralpak AD-H column [Heptane 0.1% Et_3N : IPA 0.1% Et_3N , 97:3, 1 mL/min, λ = 277 nm, retention times: 3.78 min (minor)

and 4.86 min (major)]. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.68 (s, 1H, H₉), 7.49 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.30 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.17-7.06 (m, 2H, 2×H_{ar}), 5.93 (dtt, *J* = 16.7, 10.3 and 6.4 Hz, 1H, H₁₉), 5.17-5.10 (m, 2H, 2×H₂₀), 4.74-4.69 (m, 2H, 2×H₁₅), 3.69 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, H₁), 3.27-3.18 (m, 3H, 2×H₁₇, H_{3a}), 2.99-2.91 (m, 1H, H_{3b}), 2.87-2.77 (m, 1H, H_{4a}), 2.57 (dt, *J* = 15.7 and 3.8 Hz, 1H, H_{4b}), 2.11-1.97 (m, 3H, H₁₆ and 2×H₁₂), 1.82-1.75 (m, 2H, 2×H₁₀), 1.67-1.58 (m, 2H, 2×H₁₁), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, 6×H₁₇). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 205.0 (C_q, C₁₄), 137.0 (CH, C₁₉), 135.9 (C_q, C_{ar}), 135.6 (C_q, C_{ar}), 127.5 (C_q, C_{ar}), 121.5 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.2 (CH, C_{ar}), 117.4 (CH₂, C₂₀), 110.8 (CH, C_{ar}), 109.7 (C_q, C₁₃), 108.1 (C_q, C_{ar}), 77.0 (CH₂, C₁₅), 56.5 (CH₂, C₁₈), 56.2 (CH, C₁), 45.3 (CH₂, C₃), 34.2 (CH₂, C₁₀), 30.5 (CH, C₁₆), 30.4 (CH₂, C₁₂), 24.6 (CH₂, C₁₁), 21.8 (CH₃, 2×C₁₇), 18.2 (CH₂, C₄). **HRMS (ESI)** calcd for C₂₃H₃₁N₂ [M+H]⁺ 335.2487, found 335.2485.

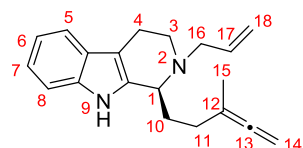
(S)-2-allyl-1-(4-phenylhexa-4,5-dien-1-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole (1h)



1h was prepared according to the general procedure (5) from N_β-allyl tryptamine **2a** (70 mg, 0.350 mmol), aldehyde **4q** (196 mg, 1.050 mmol), catalyst **9b** (5.2 mg, 0.007 mmol) and 4 Å molecular sieves (230 mg) in PhMe (5.2 mL). **1h** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 5/95 to 10/90) as a yellow oil (96 mg, 0.261 mmol, 74 %). *R_f* = 0.15 (EtOAc/Petroleum ether, 5/95). [α]_D²⁶ = +0.5 (c 1.00, CHCl₃). *ee* = 95 %, determined on a Chiralpak AD-H column [Heptane 0.1 % Et₃N: IPA 0.1 % Et₃N, 95:5, 1 mL/min, λ = 277 nm, retention times: 6.49 min (major) and 8.24 min (minor)]. **IR (neat)** ν_{max} 3413, 3056, 29431, 1940, 1493, 1451, 1300, 1155, 1171, 996, 919, 851, 763, 740, 695 cm⁻¹. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.51 (s, 1H, H₉), 7.46 (dd, *J* = 7.1 and 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.39 (dd, *J* = 7.3 and 1.6 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 7.33-7.26 (m, 3H, 3×H_{ar}), 7.22-7.16 (m, 1H, H_{ar}), 7.15-7.04 (m, 2H, 2×H_{ar}), 5.91 (dtt, *J* = 16.9, 10.3 and 6.5 Hz, 1H, H₁₇), 5.15-5.04 (m, 4H, 2×H₁₈ and 2×H₁₅), 3.68 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, H₁), 3.26-3.17 (m, 3H, 2×H₁₆ and H_{3a}), 2.93 (ddd, *J* = 13.4, 5.2 and 3.4 Hz, 1H, H_{3b}), 2.86-2.75 (m, 1H, H_{4a}), 2.59-2.44 (m, 3H, H_{4b} and 2×H₁₂), 1.88-1.70 (m, 4H, 2×H₁₀ and 2×H₁₁). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 208.9 (C_q, C₁₄), 137.0 (CH, C₁₇), 136.6 (C_q, C_{ar}), 136.0 (C_q, C_{ar}), 135.5 (C_q, C_{ar}), 128.7 (CH, 2×C_{ar}), 127.5 (C_q, C_{ar}), 126.9 (CH, C_{ar}), 126.3 (CH, 2×C_{ar}), 121.6 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.2 (CH, C_{ar}), 117.4 (CH₂, C₁₈), 110.8 (CH, C_{ar}), 108.2 (C_q, C_{ar}), 105.0 (C_q, C₁₃), 78.3 (CH₂, C₁₅), 56.5 (CH₂, C₁₆), 56.2 (CH, C₁), 45.3 (CH₂, C₃), 34.0 (CH₂, C₁₀), 29.8 (CH₂, C₁₂), 24.8 (CH₂, C₁₁), 18.2 (CH₂, C₄). **HRMS (ESI)** calcd for C₂₆H₂₉N₂ [M+H]⁺ 369.2335, found 369.2331.

(S)-2-allyl-1-(4-vinylidenehept-6-en-1-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indole (1i)

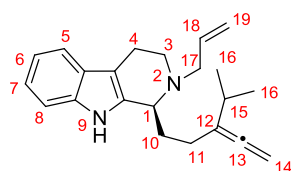
1i was prepared according to the general procedure (5) from N_β -allyl tryptamine **2a** (96 mg, 0.479 mmol), aldehyde **3s** (180 mg, 1.198 mmol), catalyst **9b** (7 mg, 0.010 mmol) and 4 Å molecular sieves (310 mg) in PhMe (7.0 mL). **1i** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 5/95 to 10/90) as a yellow oil (129.5 mg, 0.389 mmol, 81 %). R_f = 0.18 (EtOAc/Petroleum ether, 5/95). $[\alpha]_D^{26} = +5.2$ (c 1.00, CHCl_3). **ee** = 94 %, determined on a Chiralpak IB column [Heptane: IPA, 97:3, 1 mL/min, λ = 277 nm, retention times: 7.76 min (major) and 8.51 min (minor)]. **IR (neat)** ν_{max} 3407, 3076, 2932, 1957, 1639, 1448, 1324, 1300, 1155, 1111, 994, 915, 847, 740 cm^{-1} . **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ 7.63 (s, 1H, H₉), 7.47 (dd, J = 7.3 and 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.29 (dd, J = 7.3 and 1.4 Hz, 1H, H_{ar}), 7.16-7.04 (m, 2H, 2×H_{ar}), 5.98-5.73 (m, 2H, H₂₀ and H₁₇), 5.17-4.99 (m, 4H, 2×H₂₁ and 2×H₁₈), 4.72-4.65 (m, 2H, 2×H₁₅), 3.67 (t, J = 6.0 Hz, 1H, H₁), 3.26-3.17 (m, 3H, 2×H₁₉ and H_{3a}), 2.97-2.86 (m, 1H, H_{3b}), 2.85-2.76 (m, 1H, H_{4a}), 2.72-2.67 (m, 2H, 2×H₁₆), 2.56 (td, J = 15.5 and 4.6 Hz, 1H, H_{4b}), 2.03-1.95 (m, 2H, 2×H₁₂), 1.81-1.73 (m, 2H, 2×H₁₀), 1.67-1.57 (m, 2H, 2×H₁₁). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ 206.4 (C_q, C₁₄), 137.0 (CH, C₂₀), 136.1 (CH, C₁₇), 136.0 (C_q, C_{ar}), 135.5 (C_q, C_{ar}), 127.6 (C_q, C_{ar}), 121.6 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.3 (CH, C_{ar}), 117.3 (CH₂, C₂₁), 116.1 (CH₂, C₁₈), 110.8 (CH, C_{ar}), 108.3 (C_q, C_{ar}), 101.7 (C_q, C₁₃), 75.9 (CH₂, C₁₅), 56.5 (CH₂, C₁₆), 56.3 (CH, C₁), 45.4 (CH₂, C₃), 37.3 (CH₂, C₁₆), 34.0 (CH₂, C₁₀), 31.8 (CH₂, C₁₂), 24.3 (CH₂, C₁₁), 18.3 (CH₂, C₄). **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 333.2331, found 333.2332.

(S)-2-allyl-1-(3-methylpenta-3,4-dien-1-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indole (1j)

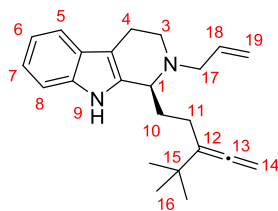
1j was prepared according to the general procedure (5) from N_β -allyl tryptamine **2a** (70 mg, 0.350 mmol), aldehyde **3p** (115 mg, 1.050 mmol), catalyst **9b** (5.2 mg, 0.007 mmol) and 4 Å molecular sieves (230 mg) in toluene (5.2 mL). **1j** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 5/95) as a yellow oil (85 mg, 0.290 mmol, 83%). R_f = 0.23 (EtOAc/Petroleum ether: 5/95). $[\alpha]_D^{26} = +50.3$ (c 1.04, CHCl_3). **IR (neat)** ν_{max} 3410, 2936, 2842, 1959, 1464, 1447, 1156, 1113, 996, 919, 847, 740 cm^{-1} . **ee** = 94%, determined on a Chiralpak AD-H column [Heptane 0.1% Et_3N : IPA 0.1% Et_3N , 97:3, 1 mL/min, λ = 277 nm, retention times: 7.46 min (minor)

and 8.68 min (major)]. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.74 (s, 1H, H₉), 7.48 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{ar}), 7.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.08 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{ar}), 5.91 (dtt, *J* = 17.0, 10.2 and 6.4 Hz, 1H, H₁₇), 5.15-5.10 (m, 2H, 2×H₁₈), 4.68 (sext, *J* = 3.2 Hz, 2H, 2×H₁₄), 3.75 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, H₁), 3.25-3.19 (m, 3H, 2×H₁₆, H_{3a}), 2.97 (ddd, *J* = 13.4, 5.2 and 3.0 Hz, 1H, H_{3b}), 2.83 (ddd, *J* = 15.7, 9.9 and 5.2 Hz, 1H, H_{4a}), 2.55 (ddd, *J* = 15.7, 4.8 and 2.9 Hz, 1H, H_{4b}), 2.14-2.10 (m, 2H, 2×H₁₀), 1.91-1.86 (m, 2H, 2×H₁₁), 1.71 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H, 3×H₁₅). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 206.4 (C_q, C₁₃), 136.9 (CH, C₁₇), 135.9 (C_q, C_{ar}), 135.2 (C_q, C_{ar}), 127.4 (C_q, C_{ar}), 121.6 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.2 (CH, C_{ar}), 117.4 (CH₂, C₁₈), 110.8 (CH, C_{ar}), 108.1 (C_q, C_{ar}), 98.9 (C_q, C₁₂), 75.0 (CH₂, C₁₄), 56.5 (CH₂, C₁₆), 55.3 (CH, C₁), 45.1 (CH₂, C₃), 32.0 (CH₂, C₁₁), 29.7 (CH₂, C₁₀), 19.2 (CH₃, C₁₅), 18.0 (CH₂, C₄). **HRMS (ESI)** calcd for C₂₀H₂₅N₂ [M+H]⁺ 293.2018, found 293.2021.

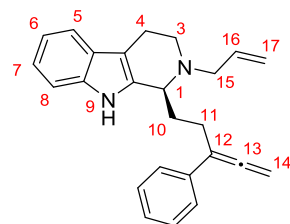
(S)-2-allyl-1-(3-isopropylpenta-3,4-dien-1-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indole (1k)



1k was prepared according to the general procedure (5) from N_β-allyl tryptamine **2a** (70 mg, 0.350 mmol), aldehyde **3r** (145 mg, 1.050 mmol), catalyst **9b** (5.2 mg, 0.007 mmol) and 4 Å molecular sieves (230 mg) in toluene (5.2 mL). **1k** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 5/95) as a yellow oil (84 mg, 0.270 mmol, 88%). *R_f* = 0.24 (EtOAc/Petroleum ether: 1/9). [α]_D²⁶ +36.6 (c 1.00, CHCl₃). **IR (neat)** ν_{max} 3407, 3054, 2959, 2930, 2869, 1951, 1641, 1465, 1301, 1156, 1112, 995, 920, 846, 741 cm⁻¹. **ee** = 94%, determined on a Chiralpak IB column (Heptane : IPA, 98:2, 1 mL/min, λ = 277 nm, retention times: 7.45 min (minor) and 8.66 min (major)]. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.77 (s, 1H, H₉), 7.49 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.30 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.17-7.06 (m, 2H, 2×H_{ar}), 5.92 (dtt, *J* = 17.3, 10.7 and 6.4 Hz, 1H, H₁₈), 5.16-5.09 (m, 2H, 2×H₁₉), 4.82-4.78 (m, 2H, 2×H₁₄), 3.76 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, H₁), 3.28-3.19 (m, 3H, 2×H₁₇, H_{3a}), 2.98 (ddd, *J* = 13.6, 5.4 and 2.9 Hz, 1H, H_{3b}), 2.89-2.78 (m, 1H, H_{4a}), 2.55 (ddd, *J* = 15.6, 5.0 and 2.9 Hz, 1H, H_{4b}), 2.20-2.08 (m, 3H, 2×H₁₁ and H₁₅), 1.92-1.85 (m, 2H, 2×H₁₀), 1.05 (dd, *J* = 6.8 and 1.0 Hz, 6H, 6×H₁₆). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 205.1 (C_q, C₁₃), 137.0 (CH, C₁₈), 135.9 (C_q, C_{ar}), 135.4 (C_q, C_{ar}), 127.4 (C_q, C_{ar}), 121.5 (CH, C_{ar}), 119.4 (CH, C_{ar}), 118.2 (CH, C_{ar}), 117.4 (CH₂, C₁₉), 110.8 (CH, C_{ar}), 110.2 (C_q, C₁₂), 108.0 (C_q, C_{ar}), 77.6 (CH₂, C₁₄), 56.2 (CH₂, C₁₇), 55.2 (CH, C₁), 45.0 (CH₂, C₃), 32.3 (CH₂, C₁₀), 30.9 (CH, C₁₅), 26.5 (CH₂, C₁₁), 21.9 (CH₃, 2×C₁₆), 17.9 (CH₂, C₄). **HRMS (ESI)** calcd for C₂₂H₂₉N₂ [M+H]⁺ 321.2331, found 321.2331.

(S)-2-allyl-1-(4-(*tert*-butyl)hexa-4,5-dien-1-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indole (1l)

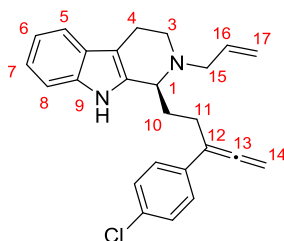
1l was prepared according to the general procedure (5) from *N*_β-allyl tryptamine **2a** (110 mg, 0.547 mmol), aldehyde **3t** (250 mg, 1.642 mmol), catalyst **9b** (8.0 mg, 0.011 mmol) and 4 Å molecular sieves (370 mg) in PhMe (8.1 mL). **1l** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 5/95 to 10/90) as a pale green oil (172 mg, 0.514 mmol, 94 %). *R*_f = 0.25 (EtOAc/Petroleum ether, 10/90). $[\alpha]_D^{26} = +23.3$ (c 1.00, CHCl₃). *ee* = 94 %, determined on a Chiralpak AD-H column [Heptane: IPA, 99:1, 1 mL/min, λ = 277 nm, retention times: 7.34 min (major) and 8.45 min (minor)]. IR (neat) ν_{\max} 3409, 2963, 1948, 1465, 1362, 1300, 1235, 1109, 995, 920, 844, 740 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (s, 1H, H₉), 7.47 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.14-7.04 (m, 2H, 2×H_{ar}), 5.91 (ddt, *J* = 17.2, 10.1 and 6.4 Hz, 1H, H₁₈), 5.15-5.08 (m, 2H, 2×H₁₉), 4.78 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H, 2×H₁₄), 3.74 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, H₁), 3.26-3.17 (m, 3H, H_{3a} and 2×H₁₉), 3.02-2.94 (m, 1H, H_{3b}), 2.88-2.77 (m, 1H, H_{4a}), 2.57-2.49 (m, 1H, H_{4b}), 2.19-2.08 (m, 2H, 2×H₁₁), 1.90-1.82 (m, 2H, 2×H₁₀), 1.06 (s, 9H, 9×H₁₆). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 205.1 (C_q, C₁₃), 137.1 (CH, C₁₈), 136.0 (C_q, C_{ar}), 135.6 (C_q, C_{ar}), 127.6 (C_q, C_{ar}), 121.6 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.2 (CH, C_{ar}), 117.3 (CH₂, C₁₉), 113.1 (CH, C_{ar}), 110.8 (CH, C_{ar}), 108.1 (C_q, C₁₂), 77.6 (CH₂, C₁₄), 56.6 (CH₂, C₁₇), 55.5 (CH, C₁), 44.9 (CH₂, C₃), 32.2 (C_q, C₁₅), 32.9 (CH₂, C₁₀), 29.6 (CH₃, 3×C₁₆), 22.8 (CH₂, C₁₁), 17.9 (CH₂, C₄). HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₃₁N₂ [M+H]⁺ 335.2487, found 335.2491.

2-allyl-1-(3-phenylpenta-3,4-dien-1-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indole (1m)

1m was prepared according to the general procedure (5) from *N*_β-allyl tryptamine **2a** (70 mg, 0.350 mmol), aldehyde **3w** (180 mg, 1.050 mmol), catalyst **9b** (5.2 mg, 0.007 mmol) and 4 Å molecular sieves (230 mg) in PhMe (5.2 mL). **1m** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 5/95) as a yellow oil (96.5 mg, 0.272 mmol, 78 %). *R*_f = 0.33 (EtOAc/Petroleum ether, 10/90). $[\alpha]_D^{26} = +22.7$ (c 1.00, CHCl₃). *ee* = 94 %, determined on a Chiralpak AD-H column [Heptane 0.1 % Et₃N: IPA 0.1 % Et₃N, 95:5, 1 mL/min, λ = 277 nm, retention times: 7.47

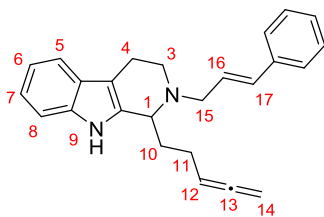
min (minor) and 12.13 min (major)]. **IR (neat)** ν_{\max} 3412, 3056, 2935, 2843, 1939, 1596, 1451, 1323, 1300, 1155, 1111, 996, 918, 852, 741, 695 cm^{-1} . **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ 7.62 (s, 1H, H₉), 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 7.34-7.18 (m, 5H, 5×H_{ar}), 7.15-7.04 (m, 2H, 2×H_{ar}), 5.97-5.84 (m, 1H, H₁₆), 5.15-5.08 (m, 4H, 2×H₁₄ and 2×H₁₇), 3.83 (t, J = 6.4 Hz, 1H, H₁), 3.28-3.22 (m, 2H, 2×H₁₅), 3.28-3.22 (m, 1H, H_{3a}), 3.00-2.93 (m, 1H, H_{3b}), 2.88-2.78 (m, 1H, H_{4a}), 2.65-2.52 (m, 1H, H_{4b}), 2.65-2.52 (m, 2H, 2×H₁₁), 2.03 (q, J = 7.3 Hz, 2H, 2×H₁₀). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ 208.9 (C_q , C₁₃), 136.9 (CH, C₁₆), 136.4 (C_q , C_{ar}), 136.0 (C_q , 2×C_{ar}), 128.6 (CH, 2×C_{ar}), 127.5 (C_q , C_{ar}), 127.0 (CH, C_{ar}), 126.3 (CH, 2×C_{ar}), 121.6 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.3 (CH, C_{ar}), 117.4 (CH₂, C₁₇), 110.8 (CH, C_{ar}), 108.4 (C_q , C_{ar}), 105.2 (C_q , C₁₂), 78.8 (CH₂, C₁₄), 56.6 (CH₂, C₁₅), 55.5 (CH, C₁), 45.2 (CH₂, C₃), 32.5 (CH₂, C₁₀), 25.9 (CH₂, C₁₁), 18.1 (CH₂, C₄). **HRMS (ESI)** calc for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355.2174, found 355.2170.

2-allyl-1-(3-(4-chlorophenyl)penta-3,4-dien-1-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole (1o)



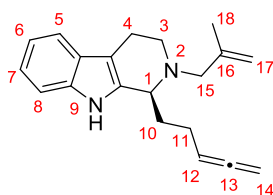
1o was prepared according to the general procedure (5) from N_β -allyl tryptamine **3a** (71 mg, 0.355 mmol), aldehyde **3y** (250 mg, 1.064 mmol), catalyst **9b** (5.2 mg, 0.007 mmol) and 4 Å molecular sieves (240 mg) in PhMe (5.2 mL). **1o** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 5/95 to 10/90) as a colorless oil (75 mg, 0.193 mmol, 54 %). R_f = 0.20 (EtOAc/Petroleum ether, 10/90). $[\alpha]_D^{26}$ = +14.9 (c 1.00, CHCl_3). **ee** = 87 %, determined on a Chiralpak AD-H column [Heptane 0.1 % Et_3N : IPA 0.1 % Et_3N , 98:2, 1 mL/min, λ = 277 nm, retention times: 12.99 min (minor) and 20.26 min (major)]. **IR (neat)** ν_{\max} 3408, 3055, 2935, 2843, 1939, 1490, 1465, 1324, 1301, 1095, 1011, 909, 853, 831, 736 cm^{-1} . **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ 7.65 (s, 1H, H₉), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.34-7.26 (m, 5H, 5×H_{ar}), 7.17-7.06 (m, 2H, 2×H_{ar}), 5.91 (dtt, J = 17.1, 10.1 and 6.4 Hz, 1H, H₁₆), 5.17-5.09 (m, 4H, 2×H₁₇ and 2×H₁₄), 3.79 (t, J = 6.2 Hz, 1H, H₁), 3.28-3.19 (m, 3H, 2×H₁₅ and H_{3a}), 3.00-2.93 (m, 1H, H_{3b}), 2.89-2.79 (m, 1H, H_{4a}), 2.62-2.54 (m, 3H, H_{4b} and 2×H₁₁), 2.01-1.93 (m, 2H, 2×H₁₀). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ 208.7 (C_q , C₁₃), 136.0 (C_q , C_{ar}), 135.0 (C_q , 2×C_{ar}), 132.6 (C_q , C_{ar}), 136.9 (CH, C₁₆), 128.7 (CH, 2×C_{ar}), 127.5 (CH, 2×C_{ar}), 121.7 (CH, C_{ar}), 119.6 (CH, C_{ar}), 118.3 (CH, C_{ar}), 117.4 (CH₂, C₁₇), 110.9 (CH, C_{ar}), 108.5 (C_q , C_{ar}), 104.5 (C_q , C₁₂), 79.3 (CH₂, C₁₄), 56.6 (CH₂, C₁₅), 55.5 (CH, C₁), 45.3 (CH₂, C₃), 32.3 (CH₂, C₁₀), 25.7 (CH₂, C₁₁), 18.1 (CH₂, C₄). **HRMS (ESI)** calc for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClN}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389.1785, found 389.1803.

2-cinnamyl-1-(penta-3,4-dien-1-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole (1p)



1p was prepared according to the general procedure (5) from (*E*)-*N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)-3-phenylprop-2-en-1-amine **2e** (156 mg, 0.560 mmol), aldehyde **3c** (124 mg, 1.130 mmol), (PhO)₂P(O)OH (2.7 mg, 0.011 mmol) and 4 Å molecular sieves (392 mg) in PhMe (8.3 mL). **1p** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 5/95) as a yellow oil (155 mg, 0.437 mmol, 77 %). *R_f* = 0.20 (EtOAc/Heptane, 5/95). IR (neat) ν_{max} 3410, 3026, 2936, 2921, 2843, 1953, 1638, 1499, 1464, 1447, 1358, 1300, 1235, 1155, 1144, 967, 908, 845, 738, 692 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (s, 1H, H₉), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.39-7.28 (m, 5H, 5×H_{ar}), 7.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.13 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.08 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 6.52 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H₁₇), 6.31 (td, *J* = 15.9 and 6.4 Hz, 1H, H₁₆), 5.21-5.15 (m, 1H, H₁₂), 4.68-4.65 (m, 2H, 2×H₁₄), 3.81 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, H₁), 3.40 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, 2×H₁₅), 3.27-3.22 (m, 1H, H_{3a}), 3.04-2.99 (m, 1H, H_{3b}), 2.89-2.83 (m, 1H, H_{4a}), 2.58-2.54 (m, 1H, H_{4b}), 2.26-2.15 (m, 2H, 2×H₁₁), 1.94-1.82 (m, 2H, 2×H₁₀). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 208.8 (C_q, C₁₃), 137.3 (C_q, C_{ar}), 136.0 (C_q, C_{ar}), 135.1 (C_q, C_{ar}), 132.5 (CH, C₁₇), 128.8 (CH, 2×C_{ar}), 128.6 (CH, C₁₆), 127.6 (CH, C_{ar}), 127.5 (C_q, C_{ar}), 126.5 (CH, 2×C_{ar}), 121.7 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.3 (CH, C_{ar}), 110.9 (CH, C_{ar}), 108.2 (C_q, C_{ar}), 90.1 (CH, C₁₂), 75.6 (CH₂, C₁₄), 55.9 (CH₂, C₁₅), 55.5 (CH, C₁), 45.0 (CH₂, C₃), 33.7 (CH₂, C₁₀), 24.8 (CH₂, C₁₁), 18.0 (CH₂, C₄). HRMS (ESI) calc for C₂₅H₂₇N₂ [M+H]⁺ 355.2174, found 355.2173.

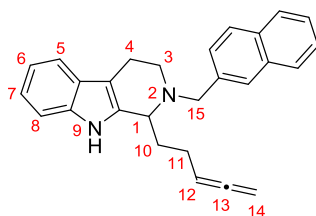
(S)-2-(2-methylallyl)-1-(penta-3,4-dien-1-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole (1q)



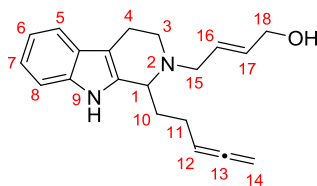
1q was prepared according to the general procedure (5) from *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)-2-methylprop-2-en-1-amine **2f** (75 mg, 0.350 mmol), aldehyde **3c** (101 mg, 1.050 mmol), catalyst **9b** (5.2 mg, 0.007 mmol) and 4 Å molecular sieves (230 mg) in toluene (5.2 mL). **1q** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 15/85) as a colorless oil (75 mg, 0.257 mmol, 73%). *R_f* = 0.24 (EtOAc/Heptane, 15/85). [α]_D²⁶ +37.40 (*c* 1.00, CHCl₃). IR (neat) ν_{max} 3431, 3087, 1974, 1477, 1412, 1365, 1178, 1102, 1052, 945, 902, 854, 760 cm⁻¹. ee = 93%, determined on a Chiralpak AD-H column [Heptane 0.1% Et₃N: IPA 0.1% Et₃N, 98:2, 1 mL/min, λ = 277 nm, retention

times: 6.82 min (minor) and 7.76 min (major)]. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.69 (s, 1H, H₉), 7.48 (dd, *J* = 6.8 and 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.29 (dd, *J* = 7.3 and 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.16-7.05 (m, 2H, 2×H_{ar}), 5.18 (quin, *J* = 6.6 Hz, 1H, H₁₂), 4.84 (s, 2H, 2×H₁₇), 4.73-4.69 (m, 2×H₁₄), 3.69 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, H₁), 3.23-3.06 (m, 3H, H_{3a} and 2×H₁₅), 2.89-2.78 (m, 2H, H_{3b} and H_{4a}), 2.56-2.48 (m, 1H, H_{4b}), 2.23-2.14 (m, 2H, 2×H₁₁), 1.91-1.83 (m, 2H, 2×H₁₀), 1.80 (s, 3H, 3×H₁₈). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 208.8 (C_q, C₁₃), 144.2 (C_q, C_{ar}), 136.0 (C_q, C_{ar}), 135.5 (C_q, C_{ar}), 127.6 (C_q, C_{ar}), 121.6 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.2 (CH, C_{ar}), 113.1 (CH₂, C₁₇), 110.8 (CH, C_{ar}), 108.3 (C_q, C_{ar}), 90.2 (CH, C₁₂), 75.5 (CH₂, C₁₄), 60.2 (CH₂, C₁₅), 56.0 (CH, C₁), 44.5 (CH₂, C₃), 33.9 (CH₂, C₁₀), 24.8 (CH₂, C₁₁), 20.9 (CH₃, C₁₈), 17.9 (CH₂, C₄). **HRMS (ESI)** calcd for C₂₀H₂₅N₂ [M+H]⁺ 293.2018, found 293.2090.

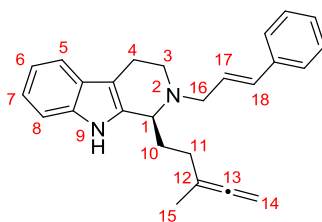
2-(naphthalen-2-ylmethyl)-1-(penta-3,4-dien-1-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole (1r)



1r was prepared according to the general procedure (5) from 2-(1*H*-indol-3-yl)-*N*-(naphthalen-2-ylmethyl)ethan-1-amine **2g** (225 mg, 0.749 mmol), aldehyde **3c** (180 mg, 1.872 mmol), (PhO)₂(O)OH (9.4 mg, 0.037 mmol) and 4 Å molecular sieves (524 mg) in toluene (11 mL). **1r** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 0/100 to 20/80) as a yellow oil (169 mg, 0.464 mmol, 62%). **IR (neat)** ν_{max} 3423, 3056, 2967, 1967, 1723, 1290, 1234, 1175, 1108, 1067, 945, 878, 712 cm⁻¹. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.85-7.77 (m, 3H, 3×H_{ar}), 7.70 (s, 1H, H_{ar}), 7.66 (s, 1H, H₉), 7.59 (dd, *J* = 8.5 and 1.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.52 (dd, *J* = 8.5 and 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.47-7.43 (m, 2H, 2×H_{ar}), 7.31 (dd, *J* = 7.0 and 1.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.19-7.09 (m, 2H, 2×H_{ar}), 5.07 (quin, *J* = 6.6 Hz, 1H, H₁₂), 4.62-4.57 (m, 2H, 2×H₁₄), 3.91 (s, 2H, 2×H₁₅), 3.75 (dd, *J* = 8.1 and 4.9 Hz, 1H, H₁), 3.32-3.22 (m, 1H, H_{3a}), 3.02-2.89 (m, 2H, H_{3b} and H_{4a}), 2.62-2.54 (m, 1H, H_{4b}), 2.21-2.10 (m, 2H, 2×H₁₁), 1.98-1.90 (m, 2H, 2×H₁₀). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 208.7 (C_q, C₁₃), 137.6 (C_q, C_{ar}), 136.0 (C_q, C_{ar}), 135.2 (C_q, C_{ar}), 133.5 (C_q, C_{ar}), 133.0 (C_q, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 127.9 (CH, 2×C_{ar}), 127.6 (CH, 2×C_{ar}), 127.6 (C_q, C_{ar}), 126.1 (CH, C_{ar}), 125.7 (CH, C_{ar}), 121.7 (CH, C_{ar}), 119.6 (CH, C_{ar}), 118.3 (CH, C_{ar}), 110.9 (CH, C_{ar}), 108.2 (C_q, C_{ar}), 90.1 (CH, C₁₂), 75.4 (CH₂, C₁₄), 57.8 (CH₂, C₁₅), 55.9 (CH, C₁), 44.6 (CH₂, C₃), 33.9 (CH₂, C₁₀), 24.6 (CH₂, C₁₁), 17.9 (CH₂, C₄). **HRMS (ESI)** calcd for C₂₇H₂₇N₂ [M+H]⁺ 379.2174, found 379.2190.

(E)-4-(1-(penta-3,4-dien-1-yl)-1,3,4,9-tetrahydro-2H-pyrido[3,4-b]indol-2-yl)but-2-en-1-ol (1s)

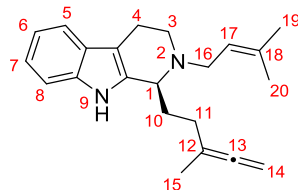
1s was prepared according to the general procedure (5) from (E)-4-((2-(1H-indol-3-yl)ethyl)amino)but-2-en-1-ol **2h** (43 mg, 0.187 mmol), aldehyde **3c** (36 mg, 0.373 mmol), (PhO)₂(O)OH (2.3 mg, 0.009 mmol) and 4 Å molecular sieves (130 mg) in toluene (2.8 mL). **1s** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 70/30 to 0/100) as a colorless oil (30 mg, 0.097 mmol, 52%). *R_f* = 0.14 (EtOAc/Heptane, 30/70). IR (neat) *v*_{max} 3394, 3058, 2923, 2845, 1685, 1494, 1448, 1300, 909 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (s, 1H, H₉), 7.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_{ar}), 7.29 (dd, *J* = 7.3 and 1.1 Hz, 1H, H_{ar}), 7.16-7.05 (m, 2H, 2×H_{ar}), 5.85-5.69 (m, 2H, H₁₆ and H₁₇), 5.18 (quin, *J* = 6.6 Hz, 1H, H₁₂), 4.75-4.71 (m, 2H, 2×H₁₄), 4.13 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H, 2×H₁₈), 3.74 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, H₁), 3.24-3.15 (m, 3H, 2×H₁₅ and H_{3a}), 2.96 (ddd, *J* = 13.6, 5.3 and 3.0 Hz, 1H, H_{3b}), 2.87-2.77 (m, 1H, H_{4a}), 2.54 (ddd, *J* = 15.6, 4.7 and 2.8 Hz, 1H, H_{4b}), 2.24-2.13 (m, 2H, 2×H₁₁), 1.90-1.82 (m, 2H, 2×H₁₀). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 208.8 (C_q, C₁₃), 136.0 (C_q, C_{ar}), 135.1 (C_q, C_{ar}), 132.0 (CH, C₁₆), 130.6 (CH, C₁₇), 127.5 (C_q, C_{ar}), 121.7 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.3 (CH, C_{ar}), 110.9 (CH, C_{ar}), 108.3 (C_q, C_{ar}), 90.2 (CH, C₁₂), 75.6 (CH₂, C₁₄), 63.5 (CH₂, C₁₈), 55.5 (CH, C₁), 55.1 (CH₂, C₁₅), 45.0 (CH₂, C₃), 33.6 (CH₂, C₁₀), 24.6 (CH₂, C₁₁), 18.0 (CH₂, C₄). HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₅N₂O [M+H]⁺ 309.1967, found 309.1990.

(S)-2-cinnamyl-1-(3-methylpenta-3,4-dien-1-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole (1t)

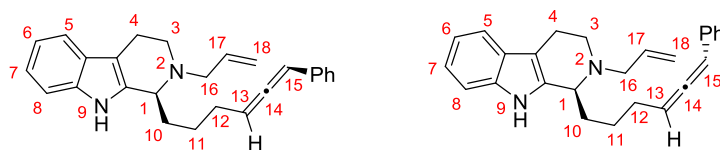
1t was prepared according to the general procedure (5) from (E)-N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenylprop-2-en-1-amine **2e** (35 mg, 0.127 mmol), aldehyde **3p** (42 mg, 0.381 mmol), catalyst **9b** (1.9 mg, 0.002 mmol) and 4 Å molecular sieves (90 mg) in toluene (1.9 mL). **1t** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: Heptane 100% to EtOAc/Heptane, 30/70) as a colorless oil (40 mg, 0.109 mmol, 86%). *R_f* = 0.23 (EtOAc/Heptane, 10/90). [α]_D²⁶ +47.90 (c 1.00, CHCl₃). IR (neat) *v*_{max} 3413, 3026, 2930, 2844, 1958, 1598, 1495, 1447, 1359, 1300, 1236, 1155, 1144, 1105, 1009, 968, 909, 849, 739, 692 cm⁻¹. ee = 93%, determined on a Chiralpak AD-H column [Heptane 0.1% Et₃N: IPA 0.1% Et₃N, 97:3, 1 mL/min, λ = 277 nm, retention times: 5.12 min (minor) and 9.14 min (major)]. ¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 1H, H₉), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.38-7.28 (m, 5H, 5×H_{ar}), 7.22-7.075 (m, 3H, 3×H_{ar}), 6.47 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H₁₈), 6.31 (dt, J = 15.8 and 6.5 Hz, 1H, H₁₇), 4.67-4.63 (m, 2H, 2×H₁₄), 3.82 (t, J = 6.4 Hz, 1H, H₁), 3.40 (d, J = 6.2 Hz, 2H, 2×H₁₆), 3.32-3.23 (m, 1H, H_{3a}), 3.04 (ddd, J = 13.5, 5.1 and 2.9 Hz, 1H, H_{3b}), 2.93-2.82 (m, 1H, H_{4a}), 2.58 (ddd, J = 15.8, 4.7 and 2.8 Hz, 1H, H_{4b}), 2.55 (ddd, J = 15.6, 4.9 and 3.0 Hz, 1H, H_{4b}), 2.17-2.10 (m, 2H, 2×H₁₁), 1.95-1.88 (m, 2H, 2×H₁₀), 1.6 (t, J = 3.0 Hz, 3H, 3×H₁₅). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 206.4 (C_q, C₁₃), 137.2 (C_q, C), 136.0 (C_q, C), 135.2 (C_q, C), 132.5 (CH, C₁₈), 128.8 (CH, 2×C_{ar}), 128.5 (CH, C₁₇), 127.6 (CH, C_{ar}), 127.5 (C_q, C), 126.5 (CH, 2×C_{ar}), 121.6 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.3 (CH, C_{ar}), 110.9 (CH, C_{ar}), 108.2 (C_q, C), 98.9 (C_q, C), 75.1 (CH₂, C₁₄), 55.9 (CH₂, C₁₆), 55.4 (CH, C₁), 45.2 (CH₂, C₃), 32.2 (CH₂, C₁₀), 29.7 (CH₂, C₁₁), 19.3 (CH₃, C₁₅), 18.0 (CH₂, C₄). **HRMS (ESI)** calcd for C₂₆H₂₉N₂ [M+H]⁺ 369.2331, found 369.2316.

(S)-2-(3-methylbut-2-en-1-yl)-1-(3-methylpenta-3,4-dien-1-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole (1u)



1u was prepared according to the general procedure (5) from *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)-3-methylbut-2-en-1-amine **2i** (60 mg, 0.263 mmol), aldehyde **3p** (87 mg, 0.789 mmol), catalyst **9b** (3.9 mg, 0.005 mmol) and 4 Å molecular sieves (180 mg) in toluene (3.9 mL). **1u** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 5/95 to 10/90) as a yellow oil (85 mg, 0.290 mmol, 83%). R_f = 0.23 (EtOAc/Heptane, 10/90). $[\alpha]_D^{26}$ +42.40 (c 1.00, CHCl₃). **IR (neat)** ν_{\max} 3410, 2928, 1959, 1445, 1375, 1324, 1300, 1236, 155, 1114, 1009, 847, 741 cm⁻¹. **ee** = 93%, determined on a Chiralpak IB column [Heptane 0.1% Et₃N: IPA 0.1% Et₃N, 95:5, 1 mL/min, λ = 277 nm, retention times: 5.91 min (major) and 6.65 min (minor)]. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.74 (s, 1H, H₉), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.30 (dd, J = 7.3 and 1.1 Hz, 1H, H_{ar}), 7.16-7.05 (m, 2H, 2×H_{ar}), 5.30 (t, J = 6.4 Hz, 1H, H₁₇), 4.72-4.67 (m, 2H, 2×H₁₄), 3.72 (t, J = 6.2 Hz, 1H, H₁), 3.30-3.16 (m, 2H, H_{16a} and H_{3a}), 3.10 (dd, J = 13.6 and 6.4 Hz, 1H, H_{16b}), 2.96 (ddd, J = 13.5, 5.5 and 3.1 Hz, 1H, H_{3b}), 2.89-2.79 (m, 1H, H_{4a}), 2.55 (ddd, J = 15.6, 4.9 and 3.0 Hz, 1H, H_{4b}), 2.14-2.06 (m, 2H, 2×H₁₁), 1.90-1.83 (m, 2H, 2×H₁₀), 1.73 (s, 3H, 3×H₂₀), 1.71 (t, J = 3.0 Hz, 3H, 3×H₁₅), 1.53 (s, 3H, 3×H₁₉). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 206.5 (C_q, C₁₃), 136.0 (C_q, C), 135.5 (C_q, C), 135.0 (C_q, C), 127.6 (C_q, C), 122.8 (CH, C₁₇), 121.5 (CH, C_{ar}), 119.4 (CH, C_{ar}), 118.2 (CH, C_{ar}), 110.8 (CH, C_{ar}), 108.2 (C_q, C), 99.1 (C_q, C), 75.0 (CH₂, C₁₄), 51.1 (CH, C₁), 50.8 (CH₂, C₁₆), 45.2 (CH₂, C₃), 32.1 (CH₂, C₁₀), 29.6 (CH₂, C₁₁), 26.1 (CH₃, C₂₀), 19.2 (CH₃, C₁₅), 18.3 (CH₃, C₁₉), 18.1 (CH₂, C₄). **HRMS (ESI)** calcd for C₂₂H₂₉N₂ [M+H]⁺ 321.2331, found 321.2319.

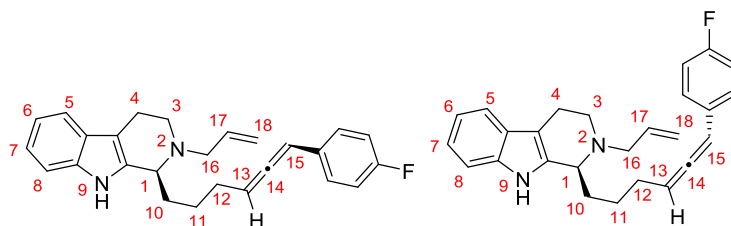
(S)-2-allyl-1-(6-phenylhexa-4,5-dien-1-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole (1va-1vb)


1va and **1vb** were prepared according to the general procedure (5) from N β -allyl tryptamine **2a** (72 mg, 0.358 mmol), aldehyde **3f** (200 mg, 1.074 mmol), catalyst **9b** (5.3 mg, 0.007 mmol) and 4 Å molecular sieves (250 mg) in PhMe (5.3 mL). Purification on silica gel (eluent: 100 % Heptane to EtOAc/Heptane, 15/85) afforded a mixture of 2 diastereomers **1va** and **1vb** (110 mg, 0.299 mmol, 83 %). Preparative HPLC chromatography afforded **1va** as a yellow oil and **1vb** as a yellow oil.

Data for 1va. R_f = 0.25 (EtOAc/Petroleum ether, 15/85). IR (neat) ν_{\max} 3410, 2927, 2848, 1947, 1598, 1454, 1260, 1097, 1011, 917, 798, 741, 692 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (s, 1H, H₉), 7.46 (d, J = 7.3 Hz, 2H, 2 \times H_{ar}), 7.30 (d, J = 4.3 Hz, 4H, 4 \times H_{ar}), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.21-7.17 (m, 1H, H_{ar}), 7.12 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.07 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 6.14-6.10 (m, 1H, H₁₅), 5.95-5.85 (m, 1H, H₁₇), 5.57 (q, J = 6.7 Hz, 1H, H₁₃), 5.12 (d, J = 17.1 Hz, 1H, H_{18a}), 5.09 (d, J = 9.8 Hz, 1H, H_{18b}), 3.67 (t, J = 6.1 Hz, 1H, H₁), 3.26-3.20 (m, 2H, 2 \times H₁₆), 3.20-3.16 (m, 1H, H_{3a}), 2.94-2.88 (m, 1H, H_{3b}), 2.83-2.75 (m, 1H, H_{4a}), 2.58-2.51 (m, 1H, H_{4b}), 2.20-2.13 (m, 2H, 2 \times H₁₂), 1.85-1.77 (m, 2H, 2 \times H₁₀), 1.70-1.63 (m, 2H, 2 \times H₁₁). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 205.4 (C_q, C₁₄), 136.8 (CH, C₁₇), 136.0 (C_q, C_{ar}), 135.3 (C_q, C_{ar}), 135.2 (C_q, C_{ar}), 128.9 (CH, 2 \times C_{ar}), 127.4 (C_q, C_{ar}), 127.0 (CH, C_{ar}), 126.8 (CH, 2 \times C_{ar}), 121.6 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.2 (CH, C_{ar}), 117.4 (CH₂, C₁₅), 110.8 (CH, C_{ar}), 108.3 (C_q, C_{ar}), 95.0 (CH, C₁₅ and C₁₃), 56.5 (CH₂, C₁₆), 56.3 (CH, C₁), 45.4 (CH₂, C₃), 33.8 (CH₂, C₁₀), 28.8 (CH₂, C₁₂), 25.9 (CH₂, C₁₁), 18.3 (CH₂, C₄). HRMS (ESI) calcd for C₁₆H₁₉N₂ [M+H]⁺ 369.2331, found 369.2325.

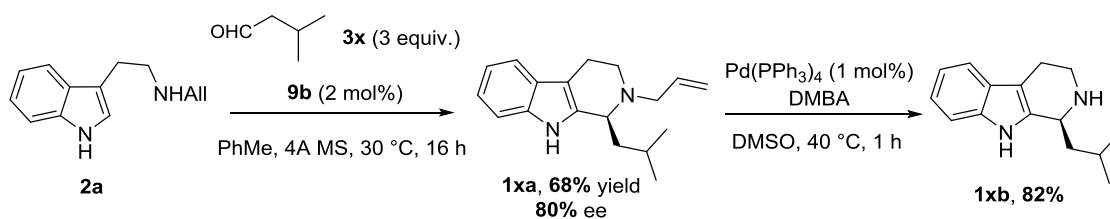
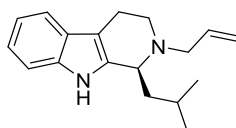
Data for 1vb. R_f = 0.25 (EtOAc/Petroleum ether, 15/85). IR (neat) ν_{\max} 3419, 3061, 2932, 2849, 1950, 1682, 1456, 1301, 917, 742 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.33 (s, 1H, H₉), 7.32-7.30 (m, 3H, 3 \times H_{ar}), 7.28-7.25 (m, 1H, H_{ar}), 7.16-7.12 (m, 2H, 2 \times H_{ar}), 7.10 (dt, J = 7.6 and 1.1 Hz, 1H, H_{ar}), 7.05 (dt, J = 7.6 and 1.1 Hz, 1H, H_{ar}), 6.19-6.14 (m, 1H, H₁₅), 5.95-5.85 (m, 1H, H₁₇), 5.62-5.56 (m, 1H, H₁₃), 5.12-5.06 (m, 2H, 2 \times H₁₈), 3.58 (t, J = 6.0 Hz, 1H, H₁), 3.23-3.14 (m, 3H, 2 \times H₁₆ and H_{3a}), 2.98-2.91 (m, 1H, H_{3b}), 2.82-2.74 (m, 1H, H_{4a}), 2.52-2.46 (m, 1H, H_{4b}), 2.25-2.08 (m, 2H, 2 \times H₁₂), 1.79-1.70 (m, 2H, 2 \times H₁₀), 1.68-1.60 (m, 2H, 2 \times H₁₁). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 208.9 (C_q, C₁₄), 137.0 (CH, C₁₇), 136.0 (C_q, C_{ar}), 135.2 (C_q, C_{ar}), 129.0 (CH, 2 \times C_{ar}), 127.4 (C_q, C_{ar}), 127.1 (CH, C_{ar}), 126.9 (CH, 2 \times C_{ar}), 126.8 (CH, C_{ar}), 121.5 (CH, C_{ar}), 119.4 (CH, C_{ar}), 118.2 (CH, C_{ar}), 117.4 (CH₂, C₁₈), 110.9 (CH, C_{ar}), 108.3 (C_q, C_{ar}), 95.2 (CH, C₁₅), 95.0 (CH, C₁₃), 56.4 (CH₂, C₁₆), 56.1 (CH, C₁), 44.8 (CH₂, C₃), 33.8 (CH₂, C₁₀), 28.4 (CH₂, C₁₂), 25.5 (CH₂, C₁₁), 17.7 (CH₂, C₄). HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₃₀N₂ [M+H]⁺ 369.2331, found 369.2331.

**(S)-2-allyl-1-(6-(4-fluorophenyl)hexa-4,5-dien-1-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indole
(1wa-1wb)**

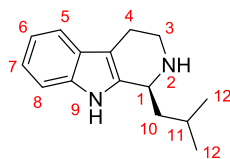


1wa and **1wb** were prepared according to the general procedure (5) from N β -allyl tryptamine **2a** (78.5 mg, 0.392 mmol), aldehyde **3h** (240 mg, 1.175 mmol), catalyst **9b** (5.8 mg, 0.008 mmol) and 4 Å molecular sieves (300 mg) in PhMe (5.8 mL). Purification on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 5/95 to 30/70) afforded a mixture of **1wa** and **1wb** (113 mg, 0.303 mmol, 77 %) as a yellow oil. R_f = 0.26 (EtOAc/Petroleum ether, 15/85). IR (neat) ν_{max} 3414, 2928, 2847, 1947, 1719, 1603, 1507, 1456, 1301, 1224, 1155, 1093, 921, 838, 741 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (s, 2H, 2×H_{indole}), 7.45 (t, J = 8.5 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 7.26-7.20 (m, 4H, 4×H_{ar}), 7.16 (t, J = 7.9 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 7.14-7.05 (m, 4H, 4×H_{ar}), 7.00-6.95 (m, 4H, 4×H_{ar}), 6.14-6.07 (m, 2H, 2×H_{allene}), 5.92-5.84 (m, 2H, 2×H₁₇), 5.60-5.53 (m, 2H, 2×H_{allene}), 5.13-5.07 (m, 4H, 4×H₁₈), 3.67 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.23-3.15 (m, 6H, 4×H₁₆ and 2H), 2.96-2.89 (m, 2H), 2.82-2.76 (m, 2H), 2.56-2.48 (m, 2H), 2.19-2.12 (m, 4H), 1.83-1.73 (m, 4H), 1.68-1.62 (m, 4H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 205.8 (C_q, 2×C₁₄), 162.6 (C_q, 2×C_{ar}), 138.0 (CH, 2×C₁₇), 136.8 (C_q, 2×C_{ar}), 135.4 (C_q, 2×C_{ar}), 131.7 (d, J = 3.3 Hz, C_q, 2×C_{ar}), 128.8 (CH, 2×C_{ar}), 122.5 (C_q, 2×C_{ar}), 122.1 (CH, 2×C_{ar}), 110.1 (CH, 2×C_{ar}), 118.9 (CH, 2×C_{ar}), 117.1 (CH₂, 2×C₁₈), 116.2 (d, J = 22.0 Hz, CH, 2×C_{ar}), 116.1 (d, J = 21.4 Hz, CH, 2×C_{ar}), 111.8 (CH, 2×C_{ar}), 111.3 (CH, 2×C_{ar}), 108.5 (C_q, C_{ar}), 108.4 (C_q, C_{ar}), 95.8 (CH, 2×C_{allene}), 94.8 (CH, C_{allene}), 94.7 (CH, C_{allene}), 57.0 (2×CH₂), 56.8 (2×CH), 45.6 (CH₂), 45.3 (CH₂), 34.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.3 (CH₂), 26.6 (CH₂), 26.3 (CH₂), 18.5 (CH₂), 18.3 (CH₂). HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₂₈FN₂ [M+H]⁺ 387.2237, found 387.2213.

Determination of the absolute stereochemistry of Pictet-Spengler reaction

**(S)-2-allyl-1-isobutyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indole (1xa)**

1xa was prepared according to the general procedure (5) from N_β -allyl tryptamine **2a** (40 mg, 0.200 mmol), isovaleraldehyde **3x** (52 mg, 0.600 mmol), catalyst **9b** (2.9 mg, 0.004 mmol) and 4 Å molecular sieves (180 mg) in toluene (3 mL). **1xa** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 25/75) as a yellow oil (36 mg, 0.130 mmol, 67%). $[\alpha]_D^{26} -7.7$ (c 1.52, CHCl_3). **ee** = 80%, determined on Chiralpak AD-H column [Heptane 0.1% Et_3N : IPA 0.1% Et_3N , 95:5, 1 mL/min, λ = 277 nm, retention times: 3.82 min (minor) and 4.59 min (major)]. **IR (neat)** ν_{max} 3407, 2948, 2866, 1686, 1466, 1343, 1301, 1157, 997, 921, 743 cm^{-1} . **^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)** δ 7.64 (s, 1H, H₉), 7.49 (dd, J = 7.2 and 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.30 (dd, J = 7.1 and 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.17-7.07 (m, 2H, 2×H_{ar}), 6.01-5.87 (m, 1H, H₁₄), 5.15-5.08 (m, 2H, 2×H₁₅), 3.75 (dd, J = 9.0 and 4.9 Hz, 1H, H₁), 3.32-3.17 (m, 3H, 2×H₁₃, H_{3a}), 3.02 (ddd, J = 13.8, 5.5 and 2.2 Hz, 1H, H_{3b}), 2.91-2.80 (m, 1H, H_{4a}), 2.53 (ddd, J = 15.7, 5.0 and 2.0 Hz, 1H, H_{4b}), 1.97-1.90 (m, 1H, H₁₁), 1.80-1.71 (m, 1H, H_{10a}), 1.50-1.41 (m, 1H, H_{10b}), 0.99 (d, J = 2.3 Hz, 3H, 3×H₁₂), 0.97 (d, J = 2.4 Hz, 3H, 3×H₁₂). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ 137.2 (CH, C₁₄), 135.9 (C_q, C_{ar}), 135.8 (C_q, C_{ar}), 127.5 (C_q, C_{ar}), 121.5 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.2 (CH, C_{ar}), 117.4 (CH₂, C₁₅), 110.8 (CH, C_{ar}), 107.6 (C_q, C_{ar}), 56.5 (CH₂, C₁₃), 54.0 (CH, C₁), 44.5 (CH₂, C₃), 44.3 (CH₂, C₁₀), 25.2 (CH, C₁₁), 23.6 (CH, C₁₂), 23.6 (CH₃, C₁₂), 22.6 (CH₃, C₁₂), 17.4 (CH₂, C₄). **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 269.2019, found 269.2018.

(S)-1-isobutyl-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole (1xb)

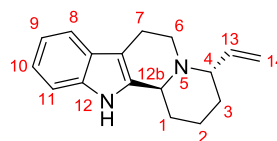
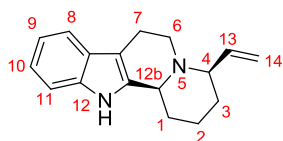
1xb (30 mg, 0.112 mmol), 1,3-dimethylbarbituric acid (52 mg, 0.336 mmol) and $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (6.4 mg, 0.006 mmol) were introduced in a reaction flask that was purged by argon. DMSO (1 mL) was then added and the mixture was stirred at 40 °C for 1 h. After the reaction was completed (TLC monitoring), it was cooled to room temperature and a saturated aqueous solution of NaHCO_3 was added. The organic layer was separated, the aqueous phase was extracted twice by CH_2Cl_2 . Combined organic layers were dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under *vacuum*. Column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 1/0) yielded known **(-)-1xb** as a yellow oil (21 mg, 0.092 mmol, 82%), for which data match those reported in literature thereby demonstrating the enantioinduction of our catalytic system with N_β - α -allyl tryptamines **2a**. $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -45.0$ (c 1.00, CHCl_3) *lit.*⁷² $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -79.1$ (c 1.00, CHCl_3) (99% ee).

V. Synthesis 21, 25, 27, 29 and 30 by Pd(0)-catalyzed hydroamination on allenes

General procedure (6):

Tetrahydro- β -carboline **1** (1 equiv.), Pd(PPh₃)₄ (0.05 equiv.) and 1,3-dimethylbarbituric acid (3 equiv.) were introduced in a reaction flask that was purged by argon. CH₂Cl₂ (C= 0.027 M) was then added and the mixture was stirred at 40 °C for 6 h. After the reaction was completed, it was cooled to room temperature and a saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added. The organic layer was separated, the aqueous phase was extracted twice by CH₂Cl₂. Combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude mixture was then purified by flash chromatography to give the desired products **21**, **25**, **27**, **29** or **30**.

(12bS, 4R)-4-vinyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (21a) and **(12bR, 4R)-4-vinyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (21a')**



21a-a' were prepared according to the general procedure (6) from **1aa** (88 mg, 0.300 mmol), Pd(PPh₃)₄ (17 mg, 0.015 mmol) and 1,3-dimethylbarbituric acid (140 mg, 0.900 mmol) in CH₂Cl₂ (11.2 mL). Column chromatography on silica gel (eluent: MTBE/Petroleum ether, 1/1 to 1/0) yielded **21a** (51 mg, 0.202 mmol, 67%) as a yellow powder and **21a'** (9 mg, 0.036 mmol, 12%) as an orange powder.

Data for 21a. R_f = 0.33 (MTBE/Petroleum ether: 1/1). $[\alpha]_D^{26}$ -88.30 (c 1.00, CHCl₃). IR (neat) ν_{\max} 3417, 3067, 2932, 2848, 1454, 1302, 1085, 1002, 922, 794 cm⁻¹. ee = 94%, determined on a Chiralpak AD-H column [Hexane: IPA, 95:5, 1 mL/min, λ = 277 nm, retention times: 4.24 min (minor) and 5.99 min (major)]. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (s, 1H, H12), 7.47 (dd, J = 7.0 and 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.28 (dd, J = 7.0 and 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.10 (ddt, J = 14.0, 7.0 and 1.5 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 5.86 (ddd, J = 17.2, 10.3 and 8.6 Hz, 1H, H13), 5.22 (dd, J = 17.2 and 1.8 Hz, 1H, H14a), 5.13 (dd, J = 10.3 and 1.8 Hz, 1H, H14b), 3.49 (ddd, J = 11.7, 5.7 and 1.5 Hz, 1H, H6a), 3.32 (dd, J = 10.6 and 2.2 Hz, 1H, H12b), 2.99-2.86 (m, 1H, H7a), 2.81 (dt, J = 9.0 and 3.3 Hz, 1H, H4), 2.69 (ddt, J = 15.4, 4.2 and 1.5 Hz, 1H, H7b), 2.31 (dt, J = 11.7 and 4.2 Hz, 1H, H6b), 2.09-1.99 (m, 1H, H1a), 1.95-1.85 (m, 1H, H3a), 1.73-1.52 (m, 4H, H1b, 2×H2 and H3b). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 142.5 (CH, C13), 136.2 (C_q, C_{ar}), 135.4 (C_q, C_{ar}), 127.7 (C_q, C_{ar}), 121.4 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.3 (CH, C_{ar}), 115.9 (CH₂, C14), 110.9 (CH, C_{ar}), 108.8 (C_q, C_{ar}),

67.7 (CH, C4), 60.2 (CH, C12b), 50.0 (CH₂, C6), 33.6 (CH₂, C2), 30.0 (CH₂, C1), 23.9 (CH₂, C3), 22.0 (CH₂, C7). **HRMS (ESI)** calcd for C₁₇H₂₁N₂ [M+H]⁺ 253.1705, found 253.1696.

Data for 21a'. *R_f* = 0.16 (MTBE/Petroleum ether: 1/0). [α]_D²⁶ -46.2 (c 0.90, CHCl₃). **IR (neat)** *v*_{max} 3414, 3062, 2849, 1453, 1271, 1109, 998, 916, 737 cm⁻¹. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.75 (s, 1H, H₁₂), 7.48 (dd, *J* = 7.0 and 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.31 (dd, *J* = 7.0 and 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.14 (dt, *J* = 7.0 and 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.08 (dt, *J* = 7.0 and 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 6.04 (ddd, *J* = 17.1, 10.1 and 8.9 Hz, 1H, H₁₃), 5.21 (dd, *J* = 17.1 and 1.8 Hz, 1H, H_{14a}), 5.16 (dd, *J* = 10.1 and 1.8 Hz, 1H, H_{14b}), 4.20 (dd, *J* = 5.6 and 4.3 Hz, 1H, H_{12b}), 3.33 (dt, *J* = 12.0 and 3.6 Hz, 1H, H₄), 3.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{6a}), 2.96-2.92 (m, 1H, H_{7a}), 2.92-2.88 (m, 1H, H_{6b}), 2.63-2.49 (m, 1H, H_{7b}), 2.10-1.99 (m, 1H, H_{1a}), 1.93-1.81 (m, 1H, H_{1b}), 1.80-1.62 (m, 2H, H_{2a} and H_{3a}), 1.62-1.52 (m, 1H, H_{3b}), 1.52-1.39 (m, 1H, H_{2b}). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)** δ 138.8 (CH, C₁₃), 135.9 (C_q, C_{ar}), 134.6 (C_q, C_{ar}), 127.8 (C_q, C_{ar}), 121.5 (CH, C_{ar}), 119.6 (CH, C_{ar}), 118.2 (CH, C_{ar}), 116.8 (CH₂, C₁₄), 110.9 (CH, C_{ar}), 108.9 (C_q, C_{ar}), 60.4 (CH, C₄), 53.6 (CH, C_{12b}), 49.5 (CH₂, C₆), 32.2 (CH₂, C₃), 29.4 (CH₂, C₁), 20.0 (CH₂, C₂), 19.1 (CH₂, C₇). **HRMS (ESI)** calcd for C₁₇H₂₁N₂ [M+H]⁺ 253.1705, found 253.1692.

(12bS, 4R)-9-methoxy-4-vinyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (21b) and **(12bS, 4S)-9-methoxy-4-vinyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (21b')**



21b-b' was prepared according to the general procedure (6) from **1ab** (97 mg, 0.300 mmol), Pd(PPh₃)₄ (17 mg, 0.015 mmol) and 1,3-dimethylbarbituric acid (140 mg, 0.900 mmol) in CH₂Cl₂ (11.2 mL). Column chromatography on silica gel (eluent: MTBE/Petroleum ether, 1/1 to 1/0) yielded **21b** (55 mg, 0.195 mmol, 65%) as a brown powder and **21b'** (10 mg, 0.035 mmol, 12%) as a brown oil.

Data for 21b. *R_f* = 0.23 (MTBE/Petroleum ether: 1/1). [α]_D²⁶ -30.00 (c 0.10, CHCl₃). **IR (neat)** *v*_{max} 2962, 2924, 2854, 1685, 1455, 1259, 1085, 1014, 792 cm⁻¹. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.56 (s, 1H, H₁₂), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{ar}), 6.90 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, H_{ar}), 6.76 (dd, *J* = 8.9 and 2.4 Hz, 1H, H_{ar}), 5.83 (ddd, *J* = 17.3, 10.1 and 8.6 Hz, 1H, H₁₃), 5.20 (dd, *J* = 17.1 and 1.9 Hz, 1H, H_{14a}), 5.10 (dd, *J* = 10.1 and 1.8 Hz, 1H, H_{14b}), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.47 (dd, *J* = 11.5 and 5.8 Hz, 1H, H_{6a}), 3.31 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H_{12b}), 2.90-2.77 (m, 2H, H_{7a} and H₄), 2.65-2.61 (m, 1H, H_{7b}), 2.29 (td, *J* = 11.7 and 4.2 Hz, 1H, H_{6b}), 2.06-2.03 (m, 1H, H_{1a}), 1.91-1.87 (m, 1H, H_{3a}), 1.71-1.65 (m, 1H, H_{2a}), 1.62-1.56 (m, 2H, H_{2b} and H_{3b}), 1.26-1.21 (m, 1H, H_{1b}). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)** δ 154.2 (C_q, C_{ar}), 142.4 (CH, C₁₃), 131.4 (C_q, C_{ar}), 128.1 (C_q, C_{ar}), 121.8 (C_q, C_{ar}), 116.0 (CH₂, C₁₄), 111.6 (CH, C_{ar}), 111.2 (CH, C_{ar}), 109.1 (C_q, C_{ar}), 100.7 (CH, C_{ar}), 67.8 (CH, C₄), 60.4 (CH, C_{12b}), 56.1 (CH₃, OMe), 50.0 (CH₂, C₆), 33.5 (CH₂,

C2), 29.9 (CH₂, C1), 23.9 (CH₂, C3), 22.0 (CH₂, C7). **HRMS (ESI)** calcd for C₁₈H₂₃N₂O [M+H]⁺ 283.1810, found 283.1801.

Data for 21b'. *R*_f = 0.21 (MTBE/Petroleum ether: 0/1). [α]_D²⁶ -23.3 (c 1.00, CHCl₃). **IR (neat)** *v*_{max} 3416, 2934, 2847, 1626, 1594, 1483, 1457, 1435, 1289, 1215, 1146, 1029, 926, 798, 731 cm⁻¹. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.61 (s, 1H, H12), 7.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H_{ar}), 6.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H_{ar}), 6.78 (dd, *J* = 8.7 and 2.4 Hz, 1H, H_{ar}), 6.04 (ddd, *J* = 17.1, 10.1 and 8.8 Hz, 1H, H13), 5.19 (dd, *J* = 17.2 and 1.6 Hz, 1H, H14a), 5.14 (dd, *J* = 10.1 and 1.7 Hz, 1H, H14b), 4.18 (bs, 1H, H12b), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.34-3.27 (m, 1H, H4), 3.25-3.20 (m, 1H, H6a), 2.92-2.85 (m, 2H, H6b and H7a), 2.54-2.48 (m, 1H, H7b), 2.06-1.98 (m, 1H, H1a), 1.90-1.83 (m, 1H, H1b), 1.76-1.63 (m, 2H, H3a and H2a), 1.59-1.53 (m, 1H, H3b), 1.46-1.41 (m, 1H, H2b). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)** δ 154.3 (C_q, C_{ar}), 139.0 (CH, C13), 135.6 (C_q, C_{ar}), 131.1 (C_q, C_{ar}), 128.3 (C_q, C_{ar}), 116.7 (CH₂, C14), 111.6 (CH, C_{ar}), 111.3 (CH, C_{ar}), 108.8 (C_q, C_{ar}), 100.7 (CH, C_{ar}), 60.4 (CH, C4), 56.2 (CH₃, OMe), 53.8 (CH, C12b), 49.5 (CH₂, C6), 32.2 (CH₂, C2), 29.4 (CH₂, C1), 20.1 (CH₂, C3), 19.2 (CH₂, C7). **HRMS (ESI)** calcd for C₁₈H₂₃N₂O [M+H]⁺ 283.1810, found 283.1819.

(12bS, 4R)-9-fluoro-4-vinyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (21c) and (12bS, 4S)-9-fluoro-4-vinyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (21c')



21c-c' was prepared according to the general procedure (6) from **1ac** (93 mg, 0.300 mmol), Pd(PPh₃)₄ (17 mg, 0.015 mmol) and 1,3-dimethylbarbituric acid (140 mg, 0.900 mmol) in CH₂Cl₂ (11.2 mL). Column chromatography on silica gel (eluent: MTBE/Petroleum ether, 1/1 to 1/0) yielded **21c** (46 mg, 0.170 mmol, 57%) as a yellow powder and **21c'** (11 mg, 0.041 mmol, 13%) as an orange oil.

Data for 21c. *R*_f = 0.32 (MTBE/Petroleum ether: 1/1). [α]_D²⁶ -75.4 (c 1.00, CHCl₃). **IR (neat)** *v*_{max} 3426, 2924, 2852, 1674, 1591, 1452, 1310, 1258, 1148, 1085, 1061, 1035, 921, 847, 793, 739 cm⁻¹. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.69 (s, 1H, H12), 7.17 (dd, *J* = 8.7 and 4.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.07 (dd, *J* = 9.6 and 2.5 Hz, 1H, H_{ar}), 6.83 (td, *J* = 9.1 and 2.5 Hz, 1H, H_{ar}), 5.82 (ddd, *J* = 17.2, 10.2 and 8.6 Hz, 1H, H13), 5.19 (dd, *J* = 17.2 and 1.7 Hz, 1H, H14a), 5.10 (dd, *J* = 10.2 and 1.7 Hz, 1H, H14b), 3.47 (ddd, *J* = 11.8, 5.7 and 1.6 Hz, 1H, H6a), 3.35-3.28 (m, 1H, H12b), 2.91-2.75 (m, 2H, H7a and H4), 2.61 (ddt, *J* = 15.4, 4.3 and 1.7 Hz, 1H, H7b), 2.28 (td, *J* = 11.7 and 4.3 Hz, 1H, H6b), 2.09-2.02 (m, 1H, H1a), 1.93-1.87 (m, 1H, H3a), 1.71-1.55 (m, 4H, 2×H2, H1b and H3b). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)** δ 158.0 (d, *J* = 233.8 Hz, C_q, C_{ar}), 142.4 (CH, C13), 137.4 (C_q, C_{ar}), 132.7 (C_q, C_{ar}), 128.1 (d, *J* = 9.9 Hz, C_q, C_{ar}), 116.6 (CH₂, C14), 113.3 (d, *J* = 9.9 Hz, CH, C_{ar}), 109.5 (d, *J* = 26.3 Hz, CH, C_{ar}), 109.2 (d, *J* = 3.8 Hz, C_q, C_{ar}), 103.4 (d, *J* = 23.1 Hz, CH, C_{ar}), 67.7 (CH, C4), 60.2 (CH, C12b), 49.9 (CH₂, C6), 33.6 (CH₂, C2), 29.9 (CH₂, C1), 23.9 (CH₂, C3), 21.9 (CH₂, C7). **HRMS (ESI)** calcd for C₁₇H₂₀N₂F [M+H]⁺ 271.1611, found 271.1607.

Data for 21c'. R_f = 0.28 (MTBE/Petroleum ether: 1/0). $[\alpha]_D^{26}$ -31.2 (c 1.00, CHCl_3). **IR (neat)** ν_{max} 3300, 2936, 2849, 1588, 1484, 1455, 1303, 1288, 1210, 1173, 1143, 1106, 991, 931, 848, 794, 731 cm^{-1} . **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ 7.72 (s, 1H, H12), 7.19 (dd, J = 8.9 and 4.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.09 (dd, J = 9.5 and 2.6 Hz, 1H, H_{ar}), 6.85 (td, J = 9.1 and 2.5 Hz, 1H, H_{ar}), 6.03 (ddd, J = 17.1, 10.2 and 8.8 Hz, 1H, H13), 5.20 (dd, J = 17.1 and 1.8 Hz, 1H, H14a), 5.16 (dd, J = 10.2 and 1.8 Hz, 1H, H14b), 4.17 (s, 1H, H12b), 3.35-3.29 (m, 1H, H4), 3.25-3.19 (m, 1H, H6a), 2.92-2.83 (m, 2H, H6b and H7a), 2.53-2.47 (m, 1H, H7b), 2.07-2.01 (m, 1H, H1a), 1.88-1.83 (m, 1H, H1b), 1.78-1.74 (m, 1H, H3a), 1.71-1.64 (m, 1H, H2b), 1.61-1.55 (m, 1H, H3b), 1.49-1.43 (m, 1H, H2b). **^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)** δ 158.1 (d, J = 234.2 Hz, C_{q} , C_{ar}), 138.5 (CH, C13), 136.7 (C_{q} , C_{ar}), 132.4 (C_{q} , C_{ar}), 128.3 (d, J = 9.6 Hz, C_{q} , C_{ar}), 117.0 (CH_2 , C14), 111.4 (d, J = 9.6 Hz, CH, C_{ar}), 109.5 (d, J = 26.1 Hz, CH, C_{ar}), 109.2 (d, J = 4.6 Hz, C_{q} , C_{ar}), 103.4 (d, J = 23.4 Hz, CH, C_{ar}), 60.6 (CH, C4), 53.6 (CH, C12b), 49.5 (CH_2 , C6), 32.1 (CH_2 , C3), 29.4 (CH_2 , C1), 20.0 (CH_2 , C2), 19.2 (CH_2 , C7). **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{F}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 271.1611, found 271.1614.

(12b*R*, 4*S*)-4-vinyl-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-1*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]pyrido[3,4-*b*]indole (21d) and (12b*R*, 4*R*)-4-vinyl-3,4,6,7,12,12b-hexahydro-1*H*-[1,4]oxazino[4',3':1,2]pyrido[3,4-*b*]indole (21d')



21d-d' was prepared according to the general procedure (6) from **1d** (30 mg, 0.102 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6 mg, 0.005 mmol) and 1,3-dimethylbarbituric acid (48 mg, 0.306 mmol) in CH_2Cl_2 (3.8 mL). Column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 15/85 to 9/1) yielded **21d** (10 mg, 0.038 mmol, 37%) as a yellow powder. Small quantities of **21d'** has been isolated in presence of by-products.

Data for 21d. R_f = 0.30 (EtOAc/Petroleum ether : 15/85). $[\alpha]_D^{26}$ -49.0 (c 0.50, CHCl_3). **IR (neat)** ν_{max} 3383, 2924, 2852, 1682, 1453, 1381, 1308, 1109, 930, 742 cm^{-1} . **^1H NMR (500 MHz, C_6D_6)** δ 7.61 (s, 1H, H12), 7.46 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{ar}), 7.13 (dd, J = 7.1 and 0.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.08 (dd, J = 7.2 and 0.8 Hz, 1H, H_{ar}), 5.67 (ddd, J = 17.4, 10.3 and 8.5 Hz, 1H, H13), 5.36 (dd, J = 17.2 and 1.3 Hz, 1H, H14a), 5.27 (dd, J = 10.2 and 1.6 Hz, 1H, H14b), 4.19 (dd, J = 10.2 and 2.5 Hz, 1H, H1a), 3.76 (dd, J = 11.3 and 3.5 Hz, 1H, H3a), 3.68-3.58 (m, 2H, H12b and H1b), 3.50 (t, J = 10.6 Hz, 1H, H3b), 3.41 (dd, J = 11.5 and 5.2 Hz, 1H, H6a), 3.15-3.10 (m, 1H, H4), 2.95-2.88 (m, 1H, H7a), 2.73-2.68 (m, 1H, H7b), 2.38 (td, J = 11.6 and 4.3 Hz, 1H, H6b). **^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6)** δ 136.5 (CH, C13), 136.4 (C_{q} , C_{ar}), 130.7 (C_{q} , C_{ar}), 127.5 (C_{q} , C_{ar}), 122.0 (CH, C_{ar}), 120.0 (CH_2 , C14), 119.8 (CH, C_{ar}), 118.4 (CH, C_{ar}), 111.1 (CH, C_{ar}), 110.3 (C_{q} , C_{ar}), 71.8 (CH_2 , C3), 69.5 (CH_2 , C1), 65.9 (CH_2 , C4), 58.9 (CH, C12b), 48.6 (CH_2 , C6), 21.9 (CH_2 , C7). **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 255.1497, found 255.1495.

Data for 21d'. R_f = 0.34 (EtOAc/Petroleum ether : 1/0). IR (neat) ν_{\max} 3187, 2923, 2851, 1682, 1591, 1438, 1381, 1330, 1178, 1120, 998, 923 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 7.90 (s, 1H, H12), 7.69-7.62 (m, 4H), 7.54-7.43 (m, 7H), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.13 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.08 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 5.96-5.88 (m, 1H, H13), 5.32 (d, J = 17.1 Hz, 1H, H14a), 5.27 (d, J = 10.1 Hz, 1H, H14b), 4.18 (bs, 1H, H1a), 4.08-4.01 (m, 2H), 3.73 (dd, J = 11.0 and 3.1 Hz, 1H), 3.56-3.51 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 2H), 2.62-2.56 (m, 1H). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 255.1497, found 255.1492.

(12bS, 4S)-tert-butyl 4-vinyl-1,3,4,6,7,12b-hexahydropyrazino[1',2':1,2]pyrido[3,4-b]indole-2(12H)-carboxylate (21e) and (12bS, 4R)-tert-butyl 4-vinyl-1,3,4,6,7,12b-hexahydropyrazino[1',2':1,2]pyrido[3,4-b]indole-2(12H)-carboxylate (21e')



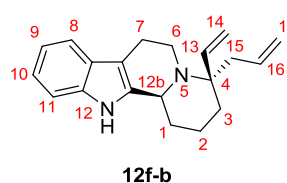
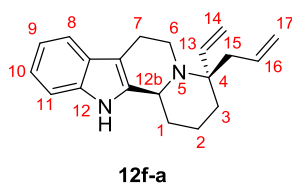
21e-e' was prepared according to the general procedure (6) from **1e** (80 mg, 0.210 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12 mg, 0.011 mmol) and 1,3-dimethylbarbituric acid (98 mg, 0.630 mmol) in CH_2Cl_2 (7.8 mL). Column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 15/85 to 4/6) yielded **21e** (41.3 mg, 0.117 mmol, 56%) as an orange powder and **21e'** (16.5 mg, 0.047 mmol, 22%) as pale yellow powder.

Data for 21e. R_f = 0.23 (EtOAc/Petroleum ether: 1/9). IR (neat) ν_{\max} 2924, 2857, 1689, 1456, 1433, 1367, 1254, 1169, 1134, 740 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6 , 70°C) δ 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.19-7.12 (m, 2H, $2\times\text{H}_{\text{ar}}$), 7.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_{ar}), 6.81 (s, 1H, H12), 5.83 (ddd, J = 17.4, 10.3 and 7.3 Hz, 1H, H13), 5.13 (dd, J = 17.2 and 1.8 Hz, 1H, H14a), 5.01 (dd, J = 10.3 and 1.6 Hz, 1H, H14b), 4.50 (d, J = 12.3 Hz, 1H, H1a), 4.09 (d, J = 11.8 Hz, 1H, H3a), 3.33-3.27 (m, 2H, H12b and H6a), 2.88-2.81 (m, 2H, H7a and H4), 2.79-2.72 (m, 2H, H3b and H1b), 2.54-2.50 (m, 1H, H7b), 2.13 (td, J = 11.5 and 3.8 Hz, 1H, H6b), 1.50 (s, 9H, $9\times\text{H17}$). ^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6 , 70°C) δ 155.2 (C_{q} , C15), 139.3 (CH, C13), 137.5 (C_{q} , C_{ar}), 132.4 (C_{q} , C_{ar}), 131.1 (C_{q} , C_{ar}), 122.3 (CH, C_{ar}), 120.3 (CH, C_{ar}), 118.9 (CH, C_{ar}), 118.5 (CH₂, C14), 111.8 (CH, C_{ar}), 110.1 (C_{q} , C_{ar}), 80.2 (C_{q} , C16), 66.1 (CH, C4), 59.5 (CH, C12b), 50.6 (CH₂, C3), 49.2 (CH₂, C6), 47.7 (CH₂, C1), 29.0 (CH₃, $3\times\text{C17}$), 22.7 (CH₂, C7). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354.2182, found 354.2179.

Data for 21e'. R_f = 0.20 (EtOAc/Petroleum ether: 3/7). IR (neat) ν_{\max} 3316, 2976, 2925, 2850, 2246, 1670, 1427, 1366, 1245, 1168, 1139, 909, 732 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6 , 70°C) δ 7.70 (s, 1H, H12), 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.18-7.11 (m, 3H, $3\times\text{H}_{\text{ar}}$), 5.77 (ddd, J = 17.3, 10.3 and 7.9 Hz, 1H, H13), 5.08 (dd, J = 17.5 and 1.6 Hz, 1H, H14a), 5.03 (dd, J = 10.5 and 1.9 Hz, 1H, H14b), 3.93-3.90 (m, 1H, H12b), 3.76-3.70 (m, 1H, H1a), 3.58-3.51 (m, 2H, H1b and H3a), 3.21-3.16 (m, 1H, H3b), 3.14-3.07

(m, 2H, H4 and H6a), 2.81-2.72 (m, 2H, H7a and H6b), 2.43-2.36 (m, 1H, H7b), 1.30 (s, 9H, 9×H17). **¹³C NMR (125 MHz, C₆D₆, 70°C)** δ 137.5 (C_q, C15), 137.2 (CH, C13), 134.3 (C_q, C_{ar}), 132.7 (C_q, C_{ar}), 126.6 (C_q, C_{ar}), 122.4 (CH, C_{ar}), 120.1 (CH, C_{ar}), 118.8 (CH, C_{ar}), 118.3 (CH₂, C14), 111.8 (CH, C_{ar}), 100.8 (C_q, C_{ar}), 80.2 (C_q, C16), 59.2 (CH, C4), 54.3 (CH, C12b), 49.5 (CH₂, C3), 49.1 (CH₂, C6), 46.1 (CH₂, C1), 28.8 (CH₃, 3×C17), 16.7 (CH₂, C7). **HRMS (ESI)** calcd for C₂₁H₂₇N₃O₂ [M+H]⁺ 354.2182, found 354.2166.

(4*R*,12*bS*)-4-allyl-4-vinyl-1,2,3,4,6,7,12,12*b*-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (21*f*) and (4*S*,12*bS*)-4-allyl-4-vinyl-1,2,3,4,6,7,12,12*b*-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (21*f'*)



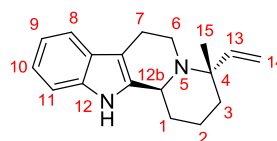
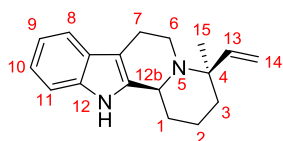
21f-f' were prepared according to the general procedure (6) from **1i** (100 mg, 0.300 mmol), Pd(PPh₃)₄ (17 mg, 0.015 mmol) and 1,3-dimethylbarbituric acid (140 mg, 0.900 mmol) in CH₂Cl₂ (11.1 mL). Column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 5/95 to 10/90) afforded **21f** (34 mg, 0.116 mmol, 39 %) as a brown solid and **21f'** (21 mg, 0.072 mmol, 24 %) as a brown oil.

Data for 21f. *R_f* = 0.32 (EtOAc/Petroleum ether, 10/90). [α]_D²⁵ = -49.4 (c 1.00, CHCl₃). **IR (neat)** *v*_{max} 3416, 3074, 2929, 2842, 2675, 2637, 1456, 1376, 1301, 1212, 996, 909, 735 cm⁻¹. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.61 (s, 1H, H12), 7.44 (dd, *J* = 7.0 and 1.8 Hz, 1H, H_{ar}), 7.26 (dd, *J* = 7.0 and 1.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.12-7.02 (m, 2H, 2×H_{ar}), 6.15 (dd, *J* = 17.8 and 11.3 Hz, 1H, H13), 5.99-5.85 (m, 1H, H16), 5.28 (dd, *J* = 11.3 and 1.3 Hz, 1H, H14a), 5.13 (dd, *J* = 17.8 and 1.4 Hz, 1H, H14b), 5.10-5.03 (m, 2H, 2×H17), 3.87-3.81 (m, 1H, H12b), 3.34 (ddd, *J* = 11.4, 4.9 and 2.1 Hz, 1H, H6a), 2.85-2.74 (m, 1H, H7a), 2.69-2.49 (m, 3H, H7b, H15a and H6b), 2.28-2.21 (m, 1H, H15b), 2.04-1.97 (m, 1H, H1a), 1.79-1.65 (m, 4H, 2×H3 and 2×H2), 1.59-1.49 (m, 1H, H1b). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 138.5 (CH, C13), 136.7 (C_q, C_{ar}), 136.3 (C_q, C_{ar}), 134.8 (CH, C16), 127.7 (C_q, C_{ar}), 121.3 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.2 (CH, C_{ar}), 117.2 (CH₂, C17), 115.7 (CH₂, C14), 110.8 (CH, C_{ar}), 108.9 (C_q, C_{ar}), 60.4 (C_q, C4), 54.3 (CH, C12b), 44.5 (CH₂, C15), 43.3 (CH₂, C6), 33.7 (CH₂, C3), 31.4 (CH₂, C1), 22.6 (CH₂, C7), 20.3 (CH₂, C2). **HRMS (ESI)** calcd for C₂₀H₂₅N₂ [M+H]⁺ 293.2018, found 293.2018.

Data for 21f'. *R_f* = 0.28 (EtOAc/Petroleum ether, 10/90). [α]_D²⁵ = -70.2 (c 1.00, CHCl₃). **IR (neat)** *v*_{max} 3415, 3078, 2934, 2838, 1636, 1449, 1417, 1377, 1319, 1300, 1209, 1166, 1110, 1034, 997, 914, 734 cm⁻¹. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.69 (s, 1H, H12), 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.11-7.03 (m, 2H, 2×H_{ar}), 5.88-5.80 (m, 2H, H13 and H16), 5.28 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, H14a), 5.29 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H14b), 5.13 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H17a), 5.06 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H17b), 3.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H12b), 3.36 (dd, *J* = 11.3 and 4.3 Hz, 1H, H6a), 2.79-2.72 (m, 1H, H7a), 2.68-2.59 (m, 2H, H15a and H7b), 2.52-2.45 (m, 2H, H15a and H6b), 2.11-2.04 (m, 1H, H1a), 1.78-1.58 (m, 4H, H3a, 2×H2 and

H1b), 1.49-1.41 (m, 1H, H3b). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 145.5 (CH, C13), 136.6 (C_q , C_{ar}), 136.3 (C_q , C_{ar}), 135.6 (CH, C16), 127.8 (C_q , C_{ar}), 121.4 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.3 (CH, C_{ar}), 117.2 (CH_2 , C17), 114.2 (CH_2 , C14), 110.8 (CH, C_{ar}), 109.0 (C_q , C_{ar}), 61.1 (C_q , C4), 53.0 (CH, C12b), 42.2 (CH_2 , C6), 34.6 (CH_2 , C3), 31.4 (CH_2 , C6), 30.7 (CH_2 , C1), 22.8 (CH_2 , C7), 19.6 (CH_2 , C2). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293.2018, found 293.2023.

(12bS, 4R)-4-methyl-4-vinyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (21g) and (12bS, 4S)-4-methyl-4-vinyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (21g)



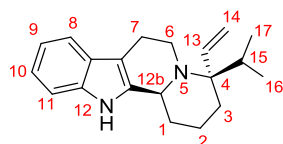
21g-g' was prepared according to the general procedure (6) from **1f** (92 mg, 0.300 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (17 mg, 0.015 mmol) and 1,3-dimethylbarbituric acid (140 mg, 0.900 mmol) in CH_2Cl_2 (11.2 mL). Column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 1/9 to 2/8) yielded **21g** (51 mg, 0.191 mmol, 64%) as a orange oil and **21g'** (14 mg, 0.053 mmol, 18%) as a dark oil.

Data for 21g. R_f = 0.30 (EtOAc/Petroleum ether: 2/8). $[\alpha]_D^{26}$ -95.9 (c 1.00, CHCl_3). IR (neat) ν_{max} 3419, 2932, 2843, 1637, 1470, 1454, 1409, 1382, 1366, 1319, 1301, 1274, 1216, 1178, 1112, 1007, 910, 730 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (s, 1H, H12), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.11 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H_{ar}), 7.06 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H_{ar}), 5.95 (dd, J = 17.7 and 10.8 Hz, 1H, H13), 5.14 (dd, J = 17.7 and 1.0 Hz, 1H, H14a), 5.10 (dd, J = 10.9 and 0.9 Hz, 1H, H14b), 3.80 (dd, J = 11.7 and 1.9 Hz, 1H, H12b), 3.22 (ddd, J = 11.5, 5.4 and 1.5 Hz, 1H, H6a), 2.84-2.77 (m, 1H, H7a), 2.65-2.60 (m, 1H, H7b), 2.42 (td, J = 11.6 and 3.8 Hz, 1H, H6b), 2.09-2.04 (m, 1H, H1a), 1.74-1.64 (m, 3H, 2 \times H2 and H3b), 1.59-1.51 (m, 1H, H1b), 1.44-1.40 (m, 1H, H3b), 1.21 (s, 3H, 3 \times H15). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 149.5 (CH, C13), 136.5 (C_q , C_{ar}), 136.3 (C_q , C_{ar}), 127.8 (C_q , C_{ar}), 121.3 (CH, C_{ar}), 119.4 (CH, C_{ar}), 118.3 (CH, C_{ar}), 112.5 (CH_2 , C14), 110.8 (CH, C_{ar}), 108.9 (C_q , C_{ar}), 59.1 (C_q , C4), 53.2 (CH, C12b), 46.1 (CH_2 , C6), 39.2 (CH_2 , C3), 31.0 (CH_2 , C1), 22.7 (CH_2 , C7), 20.4 (CH_2 , C2), 11.9 (CH_3 , C15). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 267.1861, found 267.1872.

Data for 21g'. R_f = 0.25 (EtOAc/Petroleum ether: 2/8). $[\alpha]_D^{26}$ -134.7 (c 0.19, CHCl_3). IR (neat) ν_{max} 3417, 2927, 2852, 1680, 1558, 1453, 1377, 1301, 1273, 1216, 1110, 1036, 1008, 918, 750 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (s, 1H, H12), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{ar}), 7.09 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.05 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H_{ar}), 6.24 (dd, J = 17.6 and 11.2 Hz, 1H, H13), 5.23 (d, J = 11.2 Hz, 1H, H14a), 5.16 (d, J = 17.7 Hz, 1H, H14b), 3.83 (d, J = 11.7 Hz, 1H, H12b), 3.33 (dd, J = 11.9 and 4.7 Hz, 1H, H6a), 2.86-2.79 (m, 1H, H7a), 2.70-2.65 (m, 1H, H7b), 2.49 (td, J = 11.5 and 3.9 Hz, 1H, H6b), 2.09-2.04 (m, 1H, H1a), 1.81-1.67 (m, 4H, 2 \times H2 and 2 \times H3), 1.64-1.56 (m, 1H, H1b), 1.35 (s, 3H, 3 \times H15). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 138.8 (CH, C13), 136.4 (C_q , C_{ar}), 136.3 (C_q , C_{ar}), 127.7 (C_q ,

C_{ar}), 121.3 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.3 (CH, C_{ar}), 115.2 (CH₂, C14), 110.8 (CH, C_{ar}), 108.9 (C_q , C_{ar}), 58.1 (CH, C4), 54.3 (CH, C12b), 44.0 (CH₂, C6), 38.3 (CH₂, C3), 31.4 (CH₂, C1), 28.5 (CH₃, C15), 22.7 (CH₂, C7), 20.5 (CH₂, C2). **HRMS (ESI)** calcd for C₁₈H₂₃N₂ [M+H]⁺ 267.1861, found 267.1865.

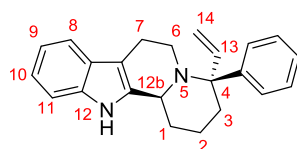
(12b*S*, 4*R*)-4-isopropyl-4-vinyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (21h)



21h-h' was prepared according to the general procedure (6) from **1g** (100 mg, 0.300 mmol), Pd(PPh₃)₄ (17 mg, 0.015 mmol) and 1,3-dimethylbarbituric acid (140 mg, 0.900 mmol) in CH₂Cl₂ (11.2 mL). Column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 5/95 to 1/9) yielded a mixture of diastereoisomers **21h** and **21h'** (61 mg, 0.209 mmol, 70%). An analytically pure sample of **21h** was obtained by preparative HPLC chromatography as a brown powder.

Data for 21h. R_f = 0.32 (MTBE/Petroleum ether: 1/9). $[\alpha]^{26}_D$ -115.50 (c 1.00, CHCl₃). **IR (neat)** ν_{max} 3416, 2939, 1624, 1455, 1383, 1301, 1217, 1034, 1009, 918, 740 cm⁻¹. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.61 (s, 1H, H12), 7.44 (dd, J = 7.5 and 1.8 Hz, 1H, H_{ar}), 7.28-7.23 (m, 1H, H_{ar}), 7.12-7.02 (m, 2H, 2×H_{ar}), 5.82 (ddd, J = 17.9, 11.3 and 1.3 Hz, 1H, H13), 5.35 (dd, J = 11.3 and 1.6 Hz, 1H, H14a), 5.06 (dd, J = 17.9 and 1.6 Hz, 1H, H14b), 3.82-3.75 (m, 1H, H12b), 3.30 (ddd, J = 11.4, 4.7 and 2.7 Hz, 1H, H6a), 2.85-2.74 (m, 1H, H7a), 2.65-2.61 (m, 1H, H7b), 2.49 (td, J = 10.5 and 3.6 Hz, 1H, H6b), 2.14-2.05 (m, 1H, H15), 1.98-1.91 (m, 1H, H1a), 1.81-1.66 (m, 3H, H2a and 2×H3), 1.56-1.40 (m, 2H, H1b and H2b), 0.97 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 3×H16), 0.83 (d, J = 6.9 Hz, 3×H17). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)** δ 137.7 (CH, C13), 137.4 (C_q , C_{ar}), 136.2 (C_q , C_{ar}), 127.6 (C_q , C_{ar}), 121.2 (CH, C_{ar}), 119.4 (CH, C_{ar}), 118.2 (CH, C_{ar}), 116.9 (CH₂, C14), 110.7 (CH, C_{ar}), 108.9 (C_q , C_{ar}), 63.2 (C_q , C4), 54.5 (CH, C12b), 41.9 (CH₂, C6), 32.5 (CH, C15), 31.5 (CH₂, C1), 25.0 (CH₂, C2), 22.7 (CH₂, C3), 20.2 (CH₂, C7), 17.8 (CH₃, C17), 15.7 (CH₃, C16). **HRMS (ESI)** calcd for C₂₀H₂₇N₂ [M+H]⁺ 295.2174, found 295.2174.

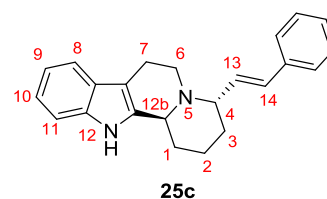
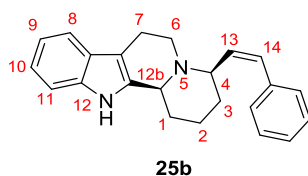
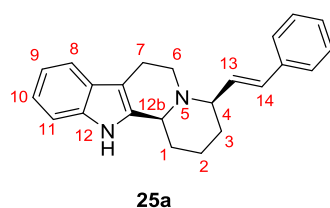
(4*S*,12b*S*)-4-phenyl-4-vinyl-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (21i)



21i was prepared according to the general procedure (6) from **1h** (75 mg, 0.203 mmol), Pd(PPh₃)₄ (11.7 mg, 0.010 mmol) and 1,3-dimethylbarbituric acid (95 mg, 0.609 mmol) in CH₂Cl₂ (7.5 mL). Column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 2.5/97.5 to 5/95) afforded **21i** (44 mg, 0.134 mmol, 66 %) as a yellow powder. R_f = 0.25 (EtOAc/Petroleum ether, 2.5/97.5). $[\alpha]^{25}_D$ = -48.2 (c

1.00, CHCl₃). IR (neat) ν_{\max} 3421, 2057, 2928, 2845, 1597, 1446, 1379, 1301, 1215, 1109, 1032, 1005, 923, 739, 703 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (s, 1H, H_{ar}), 7.65 (s, 1H, H₁₂), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.33-7.28 (m, 2H, 2×H_{ar}), 7.24-7.20 (m, 1H, H_{ar}), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.06 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H_{ar}), 6.14 (dd, J = 18.0 and 11.4 Hz, 1H, H₁₃), 5.68 (dd, J = 11.2 and 1.3 Hz, 1H, H_{14a}), 5.36 (dd, J = 18.0 and 1.2 Hz, 1H, H_{14b}), 3.95 (d, J = 9.8 Hz, 1H, H_{12b}), 2.97-2.92 (m, 1H, H_{6a}), 2.82-2.75 (m, 1H, H_{7a}), 2.57-2.50 (m, 2H, H_{6b} and H_{7b}), 2.13-2.06 (m, 2H, H_{3a} and H_{1a}), 1.91-1.84 (m, 1H, H_{2a}), 1.77-1.65 (m, 3H, H_{1b}, H_{2b} and H_{3b}). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 148.3 (C_q, C_{ar}), 136.9 (C_q, C_{ar}), 136.3 (C_q, C_{ar}), 135.7 (CH, C₁₃), 128.4 (CH, C_{ar}), 127.7 (C_q, C_{ar}), 126.9 (CH, 2×C_{ar}), 126.8 (CH, 2×C_{ar}), 121.4 (CH, C_{ar}), 119.6 (CH, C_{ar}), 119.2 (CH₂, C₁₄), 118.3 (CH, C_{ar}), 110.8 (CH, C_{ar}), 109.2 (C_q, C_{ar}), 66.8 (C_q, C₄), 54.7 (CH, C_{12b}), 45.9 (CH₂, C₆), 38.5 (CH₂, C₁), 31.9 (CH₂, C₃), 22.5 (CH₂, C₇), 21.4 (CH₂, C₂). HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₂₅N₂ [M+H]⁺ 329.2018, found 329.2012.

(4R,12bS)-4-((E)-styryl)-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (25a), (4R,12bS)-4-((Z)-styryl)-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (25b) and (4S,12bS)-4-((E)-styryl)-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (25c)



25a-c were prepared according to the general procedure **(6)** from **1v-a,b** (28 mg, 0.076 mmol), Pd(PPh₃)₄ (4.0 mg, 0.003 mmol) and 1,3-dimethylbarbituric acid (30 mg, 0.207 mmol) in CH₂Cl₂ (2.5 mL, C = 0.027 M). Column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 20/80 to 100 % EtOAc) yielded a mixture of 2 diastereomers **25a** and **25b** (12 mg, 0.037 mmol, 50 %, ratio **25a/25b** : 45/55) as a yellow solid and **25c** (5.0 mg, 0.015 mmol, 18 %) as a yellow oil. Analytically pure samples of **25a** and **25b** were obtained by preparative HPLC chromatography.

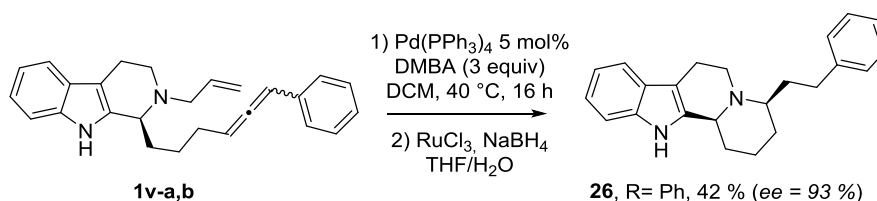
Data for 25a. R_f = 0.33 (EtOAc/Heptane, 30/70). IR (neat) ν_{\max} 3057, 2931, 2854, 1598, 1493, 1450, 1320, 1300, 1208, 1082, 970, 906, 731, 695 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 1H, H₁₂), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.39 (d, J = 7.3 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.23 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H_{ar}), 7.10 (td, J = 7.9 and 0.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.05 (td, J = 7.9 and 0.8 Hz, 1H, H_{ar}), 6.55 (d, J = 16.1 Hz, 1H, H₁₄), 6.24 (dd, J = 16.1 and 8.7 Hz, 1H, H₁₃), 3.52 (dd, J = 11.8 and 4.9 Hz, 1H, H_{6a}), 3.39 (dd, J = 9.3 and 1.4 Hz, 1H, H_{12b}), 3.00-2.87 (m, 2H, H₄ and H_{7a}), 2.66 (dt, J = 15.4 and 2.0 Hz, 1H, H_{7b}), 2.35 (td, J = 11.7 and 4.1 Hz, 1H, H_{6b}), 2.15-2.10 (m, 1H, H_{1a}), 1.96-1.92 (m, 1H, H_{2a}), 1.79-1.74 (m, 2H, 2×H₃), 1.68-1.62 (m, 2H, H_{1b} and H_{2b}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 137.3 (C_q, C_{ar}), 136.3 (C_q, C_{ar}), 135.4 (C_q, C_{ar}), 134.0 (CH, C₁₃), 131.2 (CH, C₁₄), 128.8 (CH, 2×C_{ar}), 127.8 (C_q, C_{ar}), 127.7 (CH, C_{ar}), 126.5 (CH, 2×C_{ar}), 121.5 (CH, C_{ar}), 119.6 (CH, C_{ar}), 118.4 (CH, C_{ar}), 110.9 (CH,

C_{ar}), 108.9 ($C_{q, C_{ar}}$), 67.1 (CH, C4), 60.4 (CH, C12b), 50.4 (CH_2 , C6), 33.8 (CH_2 , C3), 30.1 (CH_2 , C1), 24.0 (CH_2 , C2), 22.1 (CH_2 , C7). **HRMS (ESI)** calcd for $C_{23}H_{25}N_2$ $[M+H]^+$ 329.2018, found 329.2020.

Data for 25b (contaminated by traces of **25a**). R_f = 0.31 (EtOAc/Heptane, 30/70). **IR (neat)** ν_{max} 3414, 2930, 2853, 1680, 1493, 1454, 1301, 1171, 1075, 1056, 908, 734, 698 cm^{-1} . **1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.68 (s, 1H, H12), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 2H, $2 \times H_{ar}$), 7.32-7.27 (m, 3H, $3 \times H_{ar}$), 7.26-7.23 (m, 1H, H_{ar}), 7.11 (td, J = 7.0 and 0.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.06 (td, J = 7.0 and 0.6 Hz, 1H, H_{ar}), 6.57 (d, J = 11.9 Hz, 1H, H14), 5.74 (dd, J = 11.9 and 11.6 Hz, 1H, H13), 3.54 (dd, J = 11.9 and 5.2 Hz, 1H, H6a), 3.44 (td, J = 9.8 and 2.1 Hz, 1H, H4), 3.36 (dd, J = 9.2 and 1.8 Hz, 1H, H12b), 2.97-2.90 (m, 1H, H7a), 2.68 (dt, J = 15.3 and 2.1 Hz, 1H, H7b), 2.31 (td, J = 11.6 and 4.3 Hz, 1H, H6b), 2.12-2.08 (m, 1H, H1a), 1.96-1.92 (m, 1H, H2a), 1.85-1.81 (m, 1H, H3a), 1.70-1.55 (m, 3H, H3b, H2b and H1b). **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)** δ 137.6 ($C_{q, C_{ar}}$), 136.5 (CH, C13), 136.3 ($C_{q, C_{ar}}$), 130.1 (CH, C14), 129.0 (CH, $2 \times C_{ar}$), 128.5 (CH, $2 \times C_{ar}$), 127.8 ($C_{q, C_{ar}}$), 127.0 (CH, C_{ar}), 126.5 ($C_{q, C_{ar}}$), 121.5 (CH, C_{ar}), 119.6 (CH, C_{ar}), 118.4 (CH, C_{ar}), 110.9 (CH, C_{ar}), 108.9 ($C_{q, C_{ar}}$), 60.7 (CH, C4), 60.2 (CH, C12b), 50.4 (CH_2 , C6), 32.7 (CH_2 , C3), 30.1 (CH_2 , C1), 23.9 (CH_2 , C2), 22.2 (CH_2 , C7). **HRMS (ESI)** calcd for $C_{23}H_{25}N_2$ $[M+H]^+$ 329.2018, found 329.2025.

Data for 25c. R_f = 0.40 (100 % EtOAc). **IR (neat)** ν_{max} 3420, 3057, 2933, 2850, 1689, 1454, 1318, 1208, 1106, 1010, 968, 908, 737, 694 cm^{-1} . **1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)** δ 7.80 (s, 1H, H12), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 2H, $2 \times H_{ar}$), 7.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H, $3 \times H_{ar}$), 7.25-7.20 (m, 1H, H_{ar}), 7.16-7.06 (m, 2H, $2 \times H_{ar}$), 6.56 (d, J = 16.0 Hz, 1H, H14), 6.45 (dd, J = 15.8 and 8.3 Hz, 1H, H13), 4.31 (bs, 1H, H12b), 3.49 (td, J = 7.7 and 3.2 Hz, 1H, H4), 3.36-2.28 (m, 1H, H6a), 3.02-2.89 (m, 2H, H7a and H6b), 2.62-2.53 (m, 1H, H7b), 2.16-2.03 (m, 1H, H1a), 1.99-1.90 (m, 1H, H1b), 1.85-1.60 (m, 3H, H3a, H2a and H3b), 1.52-1.42 (m, 1H, H2b). **^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$)** δ 137.2 ($C_{q, C_{ar}}$), 136.0 ($C_{q, C_{ar}}$), 134.3 ($C_{q, C_{ar}}$), 131.9 (CH, C13), 130.6 (CH, C14), 128.8 (CH, $2 \times C_{ar}$), 127.8 ($C_{q, C_{ar}}$), 127.7 (CH, C_{ar}), 126.5 (CH, $2 \times C_{ar}$), 121.6 (CH, C_{ar}), 119.6 (CH, C_{ar}), 118.3 (CH, C_{ar}), 111.0 (CH, C_{ar}), 108.9 ($C_{q, C_{ar}}$), 59.5 (CH, C4), 53.9 (CH, C12b), 49.6 (CH_2 , C6), 32.4 (CH_2 , C3), 29.2 (CH_2 , C2), 20.1 (CH_2 , C1), 19.0 (CH_2 , C7). **HRMS (ESI)** calcd for $C_{23}H_{25}N_2$ $[M+H]^+$ 329.2018, found 329.2016.

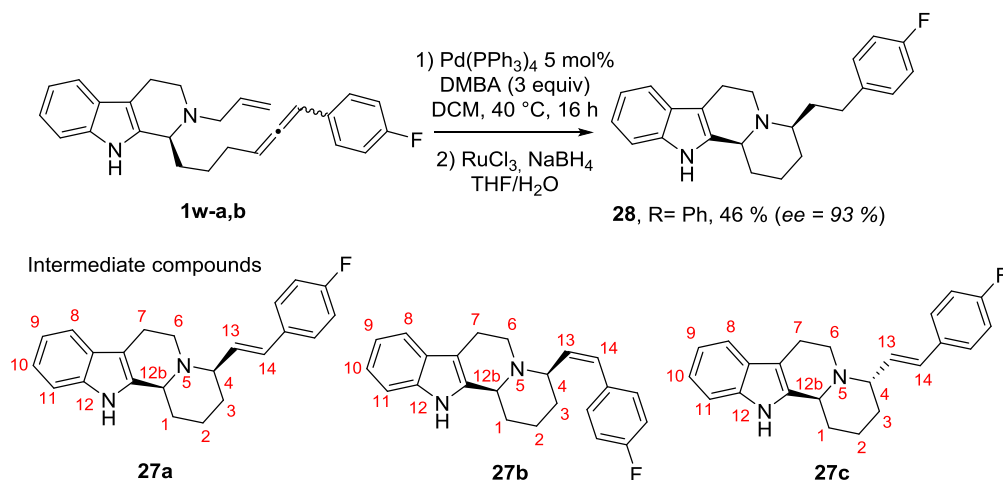
Direct synthesis of (4*R*,12*bS*)-4-phenethyl-1,2,3,4,6,7,12,12*b*-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (26)



1v-a,b (120 mg, 0.326 mmol, two diastereomers), $Pd(PPh_3)_4$ (18.7 mg, 0.016 mmol) and 1,3-dimethylbarbituric acid (152 mg, 0.978 mmol) were introduced in a reaction flask that was purged by

argon and dissolved in CH_2Cl_2 (12 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. It was then cooled to room temperature and a saturated aqueous solution of NaHCO_3 was added. The organic layer was separated, the aqueous phase was extracted twice by CH_2Cl_2 . Combined organic layers were dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under *vacuum*. The crude mixture was then purified by flash chromatography (eluent: EtOAc/Heptane, 20/80 to 100% EtOAc) affording a mixture of **25a** and **25b** (65 mg, 0.199 mmol, 61%), and **25c** (11.7 mg, 0.036 mmol, 11%). The mixture of **25a** and **25b** (35 mg, 0.107 mmol) was introduced in a reaction flask that was purged by argon and dissolved in THF/ H_2O (8 mL, 3/1). $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (7.4 mg, 0.011 mmol) and NaBH_4 (21 mg, 0.535 mmol) were then added. The mixture was stirred at 50 °C for 16 h. After the reaction was completed, it was cooled to room temperature and a saturated aqueous solution of NaHCO_3 was added. The organic layer was separated, the aqueous phase was extracted twice by MTBE. Combined organic layers were dried with MgSO_4 , filtered and concentrated under *vacuum*. The crude mixture was then purified by flash chromatography (EtOAc/Heptane, 20/80 to 40/60) affording a mixture of **cis-26** (24 mg, 0.073 mmol, 69 %) as an orange oil. $R_f = 0.25$ (EtOAc/Heptane, 35/65). $[\alpha]_D^{25} = -25.9$ (c 1.00, CHCl_3). **ee** = 93 %, determined on a Chiralpak AD-H column [Heptane 0.1 % Et_3N : IPA 0.1 % Et_3N , 90:10, 1 mL/min, $\lambda = 277$ nm, retention times: 5.16 min (minor) and 15.34 min (major)]. **IR (neat)** ν_{max} 3409, 2928, 2854, 1574, 1509, 1465, 1301, 1259, 1216, 1158, 1059, 1036, 870, 820, 737, 663 cm^{-1} . **^1H NMR (500 MHz, CD_3CN)** δ 8.90 (s, 1H, H₁₂), 7.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.33-7.25 (m, 5H, 5 \times H_{ar}), 7.20-7.16 (m, 1H, H_{ar}), 7.06 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{ar}), 3.47 (dt, $J = 11.6$ and 3.7 Hz, 1H), 3.42 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.82-2.64 (m, 4H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.38-2.33 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.72-1.69 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 3H). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ 142.9 (C_q, C_{ar}), 141.4 (C_q, C_{ar}), 136.3 (C_q, C_{ar}), 128.6 (CH, 2 \times C_{ar}), 128.5 (CH, 2 \times C_{ar}), 127.6 (C_q, C_{ar}), 126.0 (CH, C_{ar}), 121.5 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.3 (CH, C_{ar}), 110.9 (CH, C_{ar}), 108.4 (C_q, C_{ar}), 61.4 (CH, C4), 60.3 (CH, C12b), 45.6 (CH₂, C6), 36.1 (CH₂, C13), 31.6 (CH₂, C14), 30.4 (CH₂, C1), 29.6 (CH₂, C3), 24.5 (CH₂, C2), 22.3 (CH₂, C7). **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331.2174, found 331.2199.

Synthesis of (4*R*,12*bS*)-4-(4-fluorophenethyl)-1,2,3,4,6,7,12,12*b*-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (28) and intermediate (4*R*,12*bS*)-4-(*E*)-27*a*, (4*R*,12*bS*)-4-(*Z*)-27*b* and (4*S*,12*bS*)-4-(*E*)-27*c*



1w-a,b (110 mg, 0.295 mmol, two diastereomers), Pd(PPh₃)₄ (17 mg, 0.015 mmol) and 1,3-dimethylbarbituric acid (138 mg, 0.885 mmol) were introduced in a reaction flask that was purged by argon and dissolved in CH₂Cl₂ (11 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. It was then cooled to room temperature and a saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added. The organic layer was separated, the aqueous phase was extracted twice by CH₂Cl₂. Combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude mixture was then purified by flash chromatography (eluent: EtOAc/Heptane, 20/80 to 100% EtOAc) affording a mixture of **27a** and **27b** (55 mg, 0.166 mmol, 57 %, ratio *E/Z* : 22/78) as a yellow solid, and **27c** (13 mg, 0.039 mmol, 13 %) as a yellow oil. The mixture of **27a** and **27b** (60 mg, 0.181 mmol) were introduced in a reaction flask that was purged by argon and dissolved in THF/H₂O (12 mL, 3/1). RuCl₃·3H₂O (12.5 mg, 0.018 mmol) and NaBH₄ (35 mg, 0.905 mmol) were then added. The mixture was stirred at 50 °C for 16 h. After the reaction was completed, it was cooled to room temperature and a saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added. The organic layer was separated, the aqueous phase was extracted twice by MTBE. Combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude mixture was then purified by flash chromatography (eluent: EtOAc/Heptane, 20/80 to 40/60) affording a mixture of *cis*-**28** (48 mg, 0.144 mmol, 80 %) as yellow pale solid.

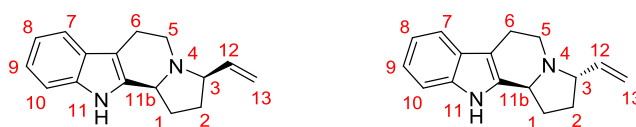
Data for 27a and 27b (27a/27b= 76/24). *R*_f = 0.38 (EtOAc/Heptane, 50/50). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (s, 2H, H12 and H12'), 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.37-7.33 (m, 2H, 2×H_{ar'}), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.25-7.22 (m, 4H, 2×H_{ar} and 2×H_{ar'}), 7.12-6.99 (m, 8H, 4×H_{ar} and 4×H_{ar'}), 6.51 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H, H14 and H14'), 6.15 (dd, *J* = 15.9 and 8.5 Hz, 1H, H13'), 5.71 (dd, *J* = 10.7 and 10.7 Hz, 1H, H13), 3.52-3.47 (m, 2H, H and H'), 3.38-3.33 (m, 4H, 2×H and 2×H'), 2.96-2.89 (m, 2H, H and H'), 2.69-2.64 (m, 2H, H and H'), 2.32-2.26 (m, 2H, H and H'), 2.13-2.07 (m, 2H, H and H'), 1.96-1.91 (m, 2H, H and

H'), 1.79-1.76 (m, 2H, H and H'), 1.67-1.59 (m, 6H, 3×H and 3×H'). **HRMS (ESI)** calcd for C₂₃H₂₄N₂F [M+H]⁺ 347.1924, found 347.1890.

Data for 27c (contaminated by Ph₃P=O). *R_f* = 0.36 (EtOAc/Heptane, 50/50). **IR (neat)** *v*_{max} 3420, 3209, 2933, 1694, 1454, 1311, 1234, 1099, 948, 928, 767 cm⁻¹. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.22 (s, 1H, H12), 7.55-7.48 (m, 2H, 2×H_{ar}), 7.36-7.30 (m, 2H, 2×H_{ar}), 7.14-7.05 (m, 2H, 2×H_{ar}), 7.03-6.96 (m, 1H, H_{ar}), 6.51 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H14), 6.34 (dd, *J* = 15.8 and 8.3 Hz, 1H, H13), 4.28 (bs, 1H, H12b), 3.50-3.42 (m, 1H, H4), 3.33-2.28 (m, 1H, H6a), 3.02-2.88 (m, 2H, H7a and H6b), 2.61-2.54 (m, 1H, H7b), 2.09-1.94 (m, 2H, 2×H1), 1.80-1.60 (m, 3H, H3a, H2a and H3b), 1.51-1.41 (m, 1H, H2b). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 136.0 (C_q, C_{ar}), 133.4 (d, *J* = 3.3 Hz, C_q, C_{ar}), 133.3 (C_q, C_{ar}), 132.4-132.1 (CH, C_{ar}), 132.0 (C_q, C_{ar}), 130.5 (CH, C13 and C14), 128.0 (d, *J* = 8.2 Hz, CH, C_{ar}), 127.8 (C_q, C_{ar}), 121.4 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.2 (CH, C_{ar}), 115.8 (CH, C_{ar}), 115.5 (CH, C_{ar}), 111.1 (CH, C_{ar}), 108.7 (C_q, C_{ar}), 59.4 (CH, C4), 53.9 (CH, C12b), 49.7 (CH₂, C6), 32.5 (CH₂, C3), 29.2 (CH₂, C2), 20.1 (CH₂, C1), 19.0 (CH₂, C7). **HRMS (ESI)** calcd for C₂₃H₂₄N₂F [M+H]⁺ 347.1924, found 347.1890.

Data for *cis*-28. *R_f* = 0.33 (EtOAc/Heptane, 40/60). [α]_D²⁵ = -35.7 (c 1.00, CHCl₃). **ee** = 93 %, determined on a Chiralpak AD-H column [Heptane 0.1 % Et₃N: IPA 0.1 % Et₃N, 80:20, 1 mL/min, λ = 277 nm, retention times: 3.93 min (minor) and 9.81 min (major)]. **IR (neat)** *v*_{max} 3409, 2927, 2854, 1574, 1509, 1465, 1347, 1259, 1217, 1158, 1059, 1036, 870, 820, 737, 663 cm⁻¹. **¹H NMR (500 MHz, CD₃CN)** δ 8.93 (s, 1H, H12), 7.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{ar}), 7.27-7.23 (m, 2H, 2×H_{ar}), 7.07 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.04-6.98 (m, 3H, 3×H_{ar}), 3.47-3.42 (m, 1H, H6a and H12b), 2.86-2.76 (m, 1H, H7a), 2.73-2.62 (m, 3H, H14a, H7b and H14b), 2.48-2.43 (m, 1H, H4), 2.37 (td, *J* = 11.5 and 4.4 Hz, 1H, H6b), 2.10-2.06 (m, 1H, H1a), 1.90-1.86 (m, 3H, 2×H13 and H2a), 1.70-1.66 (m, 1H, H3a), 1.57-1.50 (m, 3H, H3b, H2b and H1b). **¹³C NMR (125 MHz, CD₃CN)** δ 162.1 (d, *J* = 241.0 Hz, C_q, C_{ar}), 140.2 (d, *J* = 3.7 Hz, C_q, C_{ar}), 137.6 (C_q, C_{ar}), 137.4 (C_q, C_{ar}), 131.0 (d, *J* = 7.3 Hz, CH, 2×C_{ar}), 128.2 (C_q, C_{ar}), 121.8 (CH, C_{ar}), 119.8 (CH, C_{ar}), 118.7 (CH, C_{ar}), 115.9 (d, *J* = 21.1 Hz, CH, 2×C_{ar}), 111.9 (CH, C_{ar}), 108.4 (C_q, C_{ar}), 62.1 (CH, C4), 61.1 (CH, C12b), 46.2 (CH₂, C6), 37.0 (CH₂, C13), 31.1 (CH₂, C3), 30.8 (CH₂, C14), 30.3 (CH₂, C1), 25.2 (CH₂, C2), 23.0 (CH₂, C7). **HRMS (ESI)** calcd for C₂₃H₂₆N₂F [M+H]⁺ 349.2080, found 349.2082.

(11b*S*, 3*R*)-3-vinyl-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1*H*-indolizino[8,7-*b*]indole (29a) and (11b*S*, 3*S*)-3-vinyl-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1*H*-indolizino[8,7-*b*]indole (29a')



29a-a' was prepared according to the general procedure (6) from **1ca** (83 mg, 0.300 mmol), Pd(PPh₃)₄ (17 mg, 0.015 mmol) and 1,3-dimethylbarbituric acid (140 mg, 0.900 mmol) in CH₂Cl₂ (11.2 mL).

Column chromatography on silica gel (eluent: MTBE/Petroleum ether, 1/1 to EtOAc/Petroleum ether, 1/0) yielded **29a** (7 mg, 0.029 mmol, 10%) as a yellow oil and **29a'** (23 mg, 0.096 mmol, 32%) as a brown oil.

Data for 29a. R_f = 0.28 (MTBE/Petroleum ether: 1/1). $[\alpha]_D^{26}$ -56.2 (c 0.60, CHCl_3). IR (neat) ν_{max} 3194, 3067, 2925, 2853, 1568, 1454, 1334, 1296, 1181, 1000, 921, 741 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (s, 1H, H₁₁), 7.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.12-7.05 (m, 2H, 2×H_{ar}), 5.80 (ddd, J = 17.0, 10.0 and 8.5 Hz, 1H, H₁₂), 5.22 (dd, J = 17.0 and 2.0 Hz, 1H, H_{13a}), 5.16 (dd, J = 10.0 and 2.0 Hz, 1H, H_{13b}), 3.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H_{11b}), 3.34 (dd, J = 11.4 and 6.7 Hz, 1H, H_{5a}), 2.98-2.91 (m, 2H, H₃ and H_{6a}), 2.83-2.79 (m, 1H, H_{6b}), 2.39 (td, J = 11.2 and 4.7 Hz, 1H, H_{5b}), 2.20-2.09 (m, 2H, H_{1a} and H_{2a}), 1.83-1.74 (m, 2H, H_{1b} and H_{2b}). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 140.5 (CH, C₁₂), 136.1 (C_q, C_{ar}), 135.6 (C_q, C_{ar}), 127.8 (C_q, C_{ar}), 121.4 (CH, C_{ar}), 119.7 (CH, C_{ar}), 118.5 (CH, C_{ar}), 117.4 (CH₂, C₁₃), 111.0 (CH, C_{ar}), 109.9 (C_q, C_{ar}), 67.2 (CH, C₃), 61.1 (CH, C_{11b}), 46.9 (CH₂, C₅), 30.4 (CH₂, C₂), 26.8 (CH₂, C₁), 22.7 (CH₂, C₆). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 239.1548, found 239.1533.

Data for 29a'. R_f = 0.17 (EtOAc/Petroleum ether: 1/0). $[\alpha]_D^{26}$ -63.8 (c 0.40, CHCl_3). IR (neat) ν_{max} 3403, 3065, 2926, 2851, 1682, 1438, 1313, 1121, 998, 918, 734 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (s, 1H, H₁₁), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.14 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.09 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 5.74 (ddd, J = 17.0, 10.0 and 8.4 Hz, 1H, H₁₂), 5.22 (d, J = 17.0 Hz, 1H, H_{13a}), 5.15 (d, J = 10.0 Hz, 1H, H_{13b}), 4.65-4.59 (m, 1H, H_{11b}), 3.42-3.30 (m, 2H, H₃ and H_{5a}), 3.14-3.05 (m, 1H, H_{5b}), 2.88-2.79 (m, 1H, H_{6a}), 2.56-2.48 (m, 1H, H_{6b}), 2.39-2.31 (m, 1H, H_{1a}), 1.97-1.81 (m, 2H, H_{2a} and H_{1b}), 1.76-1.67 (m, 1H, H_{2b}). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 140.8 (CH, C₁₂), 136.1 (C_q, C_{ar}), 135.9 (C_q, C_{ar}), 127.9 (C_q, C_{ar}), 121.7 (CH, C_{ar}), 119.7 (CH, C_{ar}), 118.3 (CH, C_{ar}), 117.2 (CH₂, C₁₃), 110.9 (CH, C_{ar}), 108.1 (C_q, C_{ar}), 61.4 (CH, C₃), 56.8 (CH, C_{11b}), 42.8 (CH₂, C₅), 31.7 (CH₂, C₂), 28.9 (CH₂, C₁), 16.2 (CH₂, C₆). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 239.1548, found 239.1537.

(11bS, 3R)-8-methoxy-3-vinyl-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-b]indole (29b) and (11bS, 3S)-8-methoxy-3-vinyl-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-b]indole (29b')



29b-b' was prepared according to the general procedure (6) from **1cb** (92 mg, 0.300 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (17 mg, 0.015 mmol) and 1,3-dimethylbarbituric acid (140 mg, 0.900 mmol) in CH_2Cl_2 (11.2 mL). Column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 1/1, 1/0 to EtOAc/MeOH, 9/1) yielded **29b** (11 mg, 0.042 mmol, 13%) as a yellow powder and **29b'** (42 mg, 0.157 mmol, 53%) as a dark yellow oil.

Data for 29b. R_f = 0.30 (EtOAc/Petroleum ether: 1/1). $[\alpha]_D^{26}$ -79.33 (c 0.75, CHCl₃). IR (neat) ν_{\max} 3326, 2942, 1684, 1626, 1591, 1482, 1455, 1435, 1295, 1214, 1169, 1028, 914, 863, 731 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (s, 1H, H11), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_{ar}), 6.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H, H_{ar}), 6.76 (dd, J = 8.7 and 2.5 Hz, 1H, H_{ar}), 5.79 (ddd, J = 17.0, 9.8 and 8.5 Hz, 1H, H12), 5.22 (dd, J = 17.2 and 1.9 Hz, 1H, H13a), 5.16 (dd, J = 10.1 and 1.9 Hz, 1H, H13b), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.39 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H11b), 3.34 (dd, J = 11.5 and 6.5 Hz, 1H, H5a), 2.97-2.87 (m, 2H, H3 and H6a), 2.76 (dd, J = 15.4 and 4.8 Hz, 1H, H6b), 2.38 (td, J = 11.2 and 4.7 Hz, 1H, H5b), 2.18-2.08 (m, 2H, H1a and H2a), 1.82-1.73 (m, 2H, H1b and H2b). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 154.3 (C_q, C_{ar}), 140.5 (CH, C12), 136.6 (C_q, C_{ar}), 131.2 (C_q, C_{ar}), 128.2 (C_q, C_{ar}), 117.4 (CH₂, C13), 111.6 (CH, C_{ar}), 111.1 (CH, C_{ar}), 108.6 (C_q, C_{ar}), 100.8 (CH, C_{ar}), 67.2 (CH, C3), 61.2 (CH, C11b), 56.1 (CH₃, OMe), 47.0 (CH₂, C5), 30.4 (CH₂, C2), 26.7 (CH₂, C1), 22.8 (CH₂, C6). HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₂₁N₂O [M+H]⁺ 269.1654, found 269.1658.

Data for 29b'. R_f = 0.15 (EtOAc/Petroleum ether: 1/0). $[\alpha]_D^{26}$ -46.50 (c 1.00, CHCl₃). IR (neat) ν_{\max} 3404, 3203, 2934, 2845, 1679, 1589, 1483, 1457, 1437, 1309, 1215, 1176, 1120, 1032, 723 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (s, 1H, H11), 7.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H_{ar}), 6.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H_{ar}), 6.79 (dd, J = 8.7 and 2.4 Hz, 1H, H_{ar}), 5.73 (ddd, J = 17.1, 10.0 and 8.4 Hz, 1H, H12), 5.22 (dd, J = 17.0 and 1.7 Hz, 1H, H13a), 5.15 (dd, J = 10.0 and 1.8 Hz, 1H, H13b), 4.59 (dd, J = 8.6 and 2.4 Hz, 1H, 11b), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.39-3.30 (m, 2H, H3 and H5a), 3.09 (td, J = 12.5 and 4.7 Hz, 1H, H5b), 2.85-2.78 (m, 1H, H6a), 2.48 (dd, J = 15.6 and 4.7 Hz, 1H, H6b), 2.37-2.30 (m, 1H, H1a), 1.97-1.90 (m, 1H, H2a), 1.87-1.81 (m, 1H, H1b), 1.74-1.67 (m, 1H, H2b). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 154.3 (C_q, C_{ar}), 140.8 (CH, C12), 136.9 (C_q, C_{ar}), 131.2 (C_q, C_{ar}), 128.0 (C_q, C_{ar}), 117.2 (CH₂, C13), 111.6 (CH, C_{ar}), 111.4 (CH, C_{ar}), 107.9 (C_q, C_{ar}), 100.8 (CH, C_{ar}), 61.4 (CH, C3), 56.9 (CH, C11b), 56.2 (CH₃, OMe), 42.8 (CH₂, C5), 31.7 (CH₂, C2), 28.9 (CH₂, C1), 16.3 (CH₂, C6). HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₂₁N₂O [M+H]⁺ 269.1654, found 269.1656.

(11bS, 3R)-8-fluoro-3-vinyl-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-b]indole (29c) and (11bS, 3S)-8-fluoro-3-vinyl-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-b]indole (29c')



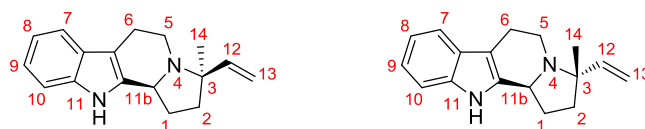
29c-c' was prepared according to the general procedure (6) from **1cc** (82 mg, 0.277 mmol), Pd(PPh₃)₄ (16 mg, 0.014 mmol) and 1,3-dimethylbarbituric acid (130 mg, 0.831 mmol) in CH₂Cl₂ (10.2 mL). Column chromatography on silica gel (eluent: MTBE/Petroleum ether, 1/1 to 1/0) yielded **29c** (15 mg, 0.059 mmol, 21%) as a yellow powder and **29c'** (41 mg, 0.160 mmol, 58%) as a green powder.

Data for 29c. R_f = 0.30 (MTBE/Petroleum ether: 1/1). $[\alpha]_D^{26}$ -110.0 (c 0.78, CHCl₃). IR (neat) ν_{\max} 3419, 2950, 2791, 1632, 1587, 1485, 1460, 1284, 1222, 1165, 924, 849, 795 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ 7.74 (s, 1H, H11), 7.18 (dd, J = 8.7 and 4.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.07 (dd, J = 9.6 and 2.5 Hz, 1H, H_{ar}), 6.83 (td, J = 9.1 and 2.5 Hz, 1H, H_{ar}), 5.78 (ddd, J = 17.1, 9.9 and 8.4 Hz, 1H, H12), 5.22 (dd, J = 17.1 and 1.9 Hz, 1H, H13a), 5.16 (dd, J = 9.9 and 1.8 Hz, 1H, H13b), 3.38 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H11b), 3.33 (dd, J = 11.2 and 6.6 Hz, 1H, H5a), 2.97-2.86 (m, 2H, H3 and H6a), 2.76-2.72 (m, 1H, H6b), 2.37 (td, J = 11.3 and 4.9 Hz, 1H, H5b), 2.18-2.09 (m, 2H, H1a and H2a), 1.80-1.74 (m, 2H, H1b and H2b). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)** δ 158.0 (d, J = 234.2 Hz, C_q, C_{ar}), 140.3 (CH, C12), 137.6 (C_q, C_{ar}), 132.5 (C_q, C_{ar}), 128.1 (d, J = 10.1 Hz, C_q, C_{ar}), 117.6 (CH₂, C13), 111.4 (d, J = 10.1 Hz, CH, C_{ar}), 109.4 (d, J = 26.6 Hz, CH, C_{ar}), 109.0 (d, J = 3.7 Hz, C_q, C_{ar}), 103.5 (d, J = 23.4 Hz, CH, C_{ar}), 67.1 (CH, C3), 61.1 (CH, C11b), 46.8 (CH₂, C5), 30.6 (CH₂, C2), 26.7 (CH₂, C1), 22.6 (CH₂, C6). **HRMS (ESI)** calcd for C₁₆H₁₈N₂F [M+H]⁺ 257.1454, found 257.1464.

Data for 29c'. R_f = 0.25 (MTBE/Petroleum ether: 1/0). $[\alpha]_D^{26}$ -34.2 (c 1.00, CHCl₃). **IR (neat)** ν_{\max} 3417, 3165, 3071, 2923, 2849, 1630, 1586, 1482, 1448, 1359, 1313, 1226, 1172, 1122, 1107, 1031, 991, 928, 907, 848, 794, 725 cm⁻¹. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.83 (s, 1H, H11), 7.18 (dd, J = 8.7 and 4.4 Hz, 1H, H_{ar}), 7.10 (dd, J = 9.5 and 2.0 Hz, 1H, H_{ar}), 6.85 (dd, J = 9.0 and 2.0 Hz, 1H, H_{ar}), 5.72 (ddd, J = 17.0, 10.0 and 8.3 Hz, 1H, H12), 5.22 (dd, J = 16.9 and 2.1 Hz, 1H, H13a), 5.15 (dd, J = 10.0 and 1.9 Hz, 1H, H13b), 4.60 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H11b), 3.38-3.31 (m, 2H, H3 and H5a), 3.08 (td, J = 13.2 and 4.6 Hz, 1H, H5b), 2.79 (td, J = 14.2 and 3.5 Hz, 1H, H6a), 2.48-2.44 (m, 1H, H6b), 2.39-2.32 (m, 1H, H1a), 1.97-1.91 (m, 1H, H2a), 1.88-1.81 (m, 1H, H1b), 1.76-1.68 (m, 1H, H2b). **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)** δ 157.9 (d, J = 234.6 Hz, C_{ar}, C_q), 140.4 (CH, C12), 137.7 (C_{ar}, C_q), 132.2 (C_{ar}, C_q), 128.2 (d, J = 10.1 Hz, C_{ar}, C_q), 117.2 (CH₂, C13), 111.2 (d, J = 9.6 Hz, CH, C_{ar}), 109.4 (d, J = 26.1 Hz, CH, C_{ar}), 108.1 (d, J = 4.1 Hz, C_{ar}, C_q), 103.2 (d, J = 23.8 Hz, CH, C_{ar}), 61.3 (CH, C3), 56.6 (CH, C11b), 42.5 (CH₂, C5), 31.5 (CH₂, C2), 28.7 (CH₂, C1), 15.9 (CH₂, C6). **HRMS (ESI)** calcd for C₁₆H₁₈N₂F [M+H]⁺ 257.1454, found 257.1455.

(11bS, 3R)-3-methyl-3-vinyl-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-b]indole (29d) and (11bS, 3S)-3-methyl-3-vinyl-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-b]indole (29d')



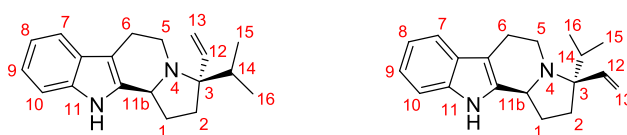
29d-d' was prepared according to the general procedure (6) from **1j** (88 mg, 0.300 mmol), Pd(PPh₃)₄ (17 mg, 0.015 mmol) and 1,3-dimethylbarbituric acid (140 mg, 0.900 mmol) in CH₂Cl₂ (11.2 mL). Column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 1/9 to 2/8) yielded a mixture of 2 diastereomers **29d** and **29d'** (51 mg, 0.200 mmol, 67%). Preparative HPLC chromatography afforded **29d** as a dark green powder and **29d'** one as a dark green oil.

Data for 29d. R_f = 0.27 (EtOAc/Petroleum ether: 2/8). $[\alpha]_D^{26}$ -101.7 (c 1.00, CHCl₃). **IR (neat)** ν_{\max} 3409, 3054, 2961, 2923, 2852, 1633, 1448, 1367, 1333, 1230, 1165, 1001, 915, 740 cm⁻¹. **¹H NMR**

(500 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 1H, H11), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.10 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.06 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 5.91 (dd, J = 17.4 and 10.9 Hz, 1H, H12), 5.13 (d, J = 10.7 Hz, 1H, H13a), 5.11 (d, J = 17.5 Hz, 1H, H13b), 4.04 (t, J = 7.7 Hz, 1H, H11b), 3.21-3.18 (m, 1H, H5a), 2.84-2.78 (m, 1H, H6a), 2.76-2.70 (m, 2H, H6b and H5b), 2.22-2.16 (m, 1H, H1a), 2.07-2.02 (m, 1H, H2a), 1.86-1.79 (m, 2H, H1b and H2b), 1.31 (s, 3H, 3×H14). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 142.8 (CH, C12), 136.9 (C_q, C_{ar}), 136.1 (C_q, C_{ar}), 127.8 (C_q, C_{ar}), 121.3 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.3 (CH, C_{ar}), 113.5 (CH₂, C13), 110.9 (CH, C_{ar}), 108.3 (C_q, C_{ar}), 63.6 (C_q, C3), 56.7 (CH, C11b), 42.0 (CH₂, C5), 37.3 (CH₂, C2), 27.7 (CH₂, C1), 23.9 (CH₃, C14), 22.9 (CH₂, C6). HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₂₁N₂ [M+H]⁺ 253.1705, found 253.1716.

Data for 29d'. R_f = 0.25 (EtOAc/Petroleum ether: 2/8). $[\alpha]_D^{26}$ -76.0 (c 0.80, CHCl₃). IR (neat) ν_{\max} 3408, 2924, 2853, 1556, 1452, 1383, 1366, 1333, 1263, 1229, 1164, 1008, 916, 742 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H, H11), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.06 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H_{ar}), 5.91 (dd, J = 17.4 and 10.7 Hz, 1H, H12), 5.16 (dd, J = 17.5 and 1.1 Hz, 1H, H13a), 5.02 (dd, J = 10.7 and 1.1 Hz, 1H, H13b), 4.05 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H11b), 3.12 (dd, J = 11.4 and 6.2 Hz, 1H, H5a), 2.88-2.81 (m, 1H, H6a), 2.73-2.63 (m, 2H, H6b and H5b), 2.23-2.18 (m, 1H, H1a), 2.00-1.95 (m, 1H, H2a), 1.84-1.75 (m, 2H, H2b and H1b), 1.18 (s, 3H, 3×H14). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 146.1 (CH, C12), 136.8 (C_q, C_{ar}), 136.1 (C_q, C_{ar}), 127.8 (C_q, C_{ar}), 121.3 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.4 (CH, C_{ar}), 112.4 (CH₂, C13), 110.0 (CH, C_{ar}), 108.5 (C_q, C_{ar}), 63.1 (C_q, C3), 56.6 (CH, C11b), 42.2 (CH₂, C5), 39.3 (CH₂, C2), 27.7 (CH₂, C1), 22.8 (CH₂, C6), 18.5 (CH₃, C14). HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₂₁N₂ [M+H]⁺ 253.1705, found 253.1712.

(11bS, 3R)-3-isopropyl-3-vinyl-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-b]indole (29e) and (11bS, 3S)-3-isopropyl-3-vinyl-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-b]indole (29e')



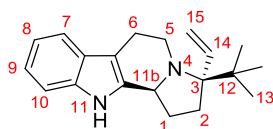
29e-e' was prepared according to the general procedure (6) from **1k** (50 mg, 0.152 mmol), Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0.008 mmol) and 1,3-dimethylbarbituric acid (71 mg, 0.456 mmol) in CH₂Cl₂ (5.6 mL). Column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 5/95 to 1/9) yielded **29e** (25 mg, 0.088 mmol, 58%) as a yellow powder and **29e'** (2.5 mg, 0.009 mmol, 6%) as a yellow powder.

Data for 29e. R_f = 0.25 (EtOAc/Petroleum ether: 1/9). $[\alpha]_D^{26}$ -114.70 (c 1.00, CHCl₃). IR (neat) ν_{\max} 3399, 2960, 2806, 1681, 1467, 1449, 1382, 1235, 1170, 1104, 1007, 913, 743 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 1H, H11), 7.44 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H_{ar}), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H_{ar}), 7.11-7.04 (m, 2H, 2×H_{ar}), 5.70 (dd, J = 17.6 and 11.0 Hz, 1H, H12), 5.26 (dd, J = 11.0 and 1.5 Hz, 1H, H13a), 5.05 (dd, J = 17.6 and 1.4 Hz, 1H, H13b), 3.67 (t, J = 8.2 Hz, 1H, H11b), 3.12 (ddd, J = 11.1, 6.0 and 1.8 Hz, 1H, H5a),

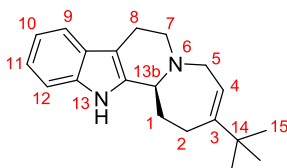
2.87-2.80 (m, 1H, H6a), 2.73-2.68 (m, 1H, H6b), 2.51 (td, $J = 11.1$ and 4.2 Hz, 1H, H5b), 2.08-2.01 (m, 1H, H1a), 2.00-1.85 (m, 1H, H14), 1.87-1.81 (m, 1H, H2a), 1.79-1.74 (m, 1H, H2b), 1.63-1.55 (m, 1H, H1b), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 3×H15), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 3×H16). **^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)** δ 140.6 (CH, C12), 137.1 (C_q , C_{ar}), 136.1 (C_q , C_{ar}), 127.7 (C_q , C_{ar}), 121.2 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.2 (CH, C_{ar}), 114.9 (CH_2 , C13), 110.9 (CH, C_{ar}), 108.5 (C_q , C_{ar}), 69.2 (C_q , C3), 56.8 (CH, C11b), 41.9 (CH_2 , C5), 32.0 (CH, C14), 26.7 (CH_2 , C1), 25.5 (CH_2 , C2), 23.1 (CH_2 , C6), 18.6 (CH_3 , C16), 16.2 (CH_3 , C15). **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 281.2018, found 281.2021.

Partial data for 29e'. $R_f = 0.19$ (EtOAc/Petroleum ether: 1/9). **IR (neat)** ν_{max} 3271, 2963, 2925, 2855, 1642, 1575, 1464, 1366, 1332, 1260, 1215, 1130, 908, 800 cm^{-1} . **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 281.2018, found 281.2020.

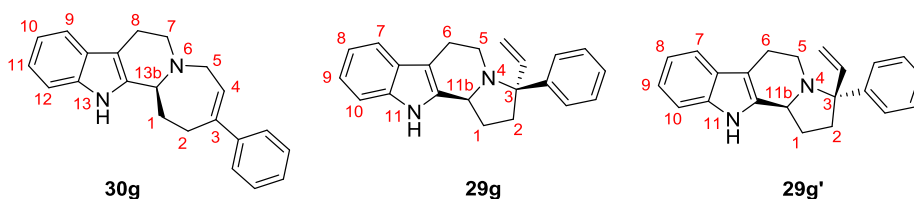
(3S,11bS)-3-(tert-butyl)-3-vinyl-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-b]indole (29f)



29f was prepared according to the general procedure (6) from **1l** (31 mg, 0.093 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5.3 mg, 0.005 mmol) and 1,3-dimethylbarbituric acid (43 mg, 0.279 mmol) in CH_2Cl_2 (9.3 mL, $C = 0.010$ M). Column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 5/95) afforded **29f** (17 mg, 0.058 mmol, 62 %) as a yellow solid and a single diastereomer. $R_f = 0.22$ (EtOAc/Heptane, 5/95). $[\alpha]_D^{25} = -36.4$ (c 1.00, CHCl_3). **IR (neat)** ν_{max} 3278, 3073, 2958, 1520, 1487, 1287, 1240, 1185, 1075, 978, 780, 735 cm^{-1} . **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)** δ 7.69 (s, 1H, H11), 7.45 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.29 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.10-7.04 (m, 2H, 2× H_{ar}), 6.18 (dd, $J = 17.4$ and 11.0 Hz, 1H, H14), 5.27 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H15a), 5.12 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H, H15b), 3.65 (dt, $J = 10.7$ and 2.4 Hz, 1H, H11b), 3.46 (dd, $J = 11.3$ and 5.5 Hz, 1H, H5a), 2.92-2.82 (m, 1H, H6a), 2.69-2.64 (m, 1H, H6b), 2.55 (td, $J = 11.6$ and 3.7 Hz, 1H, H5b), 2.05-1.96 (m, 2H, 2×H1), 1.62-1.53 (m, 2H, 2×H2), 0.96 (s, 9H, 9×H13). **^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3)** δ 138.3 (CH, C14), 137.2 (C_q , C_{ar}), 135.9 (C_q , C_{ar}), 127.8 (C_q , C_{ar}), 121.1 (CH, C_{ar}), 119.6 (CH, C_{ar}), 118.3 (CH, C_{ar}), 115.2 (CH_2 , C15), 110.9 (CH, C_{ar}), 108.8 (C_q , C_{ar}), 70.2 (C_q , C12), 59.8 (CH, C11b), 46.8 (CH_2 , C5), 29.9 (CH_2 , C1), 27.9 (CH_2 , C2), 26.6 (CH_3 , 3×C13), 23.5 (CH_2 , C6). **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 295.2174, found 295.2158.

(S)-3-(tert-butyl)-2,5,7,8,13,13b-hexahydro-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-b]indole (30f)

30f was prepared according to the general procedure (6) from **1l** (60 mg, 0.179 mmol), Pd(PPh₃)₄ (10.3 mg, 0.009 mmol) and 1,3-dimethylbarbituric acid (84 mg, 0.537 mmol) in CH₂Cl₂ (1.8 mL, C = 0.100 M). Column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 5/95 to 40/60) afforded **30f** (14 mg, 0.048 mmol, 26 %) as a yellow oil and **29f** (29 mg, 0.098 mmol, 55 %). *R_f* = 0.20 (EtOAc/Heptane, 40/60). [α]²⁵_D = -84.2 (c 1.00, CHCl₃). IR (neat) *v*_{max} 3400, 3158, 2932, 1628, 1584, 1413, 1298, 1225, 1114, 1056, 952, 787 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (s, 1H, H13), 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.28 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 5.60 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H4), 4.02 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H13b), 3.43 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, 2×H5), 3.09 (dd, *J* = 12.2 and 6.1 Hz, 1H, H7a), 2.90-2.82 (m, 2H, H8a and H7b), 2.77-2.73 (m, 1H, H8b), 2.43-2.40 (m, 2H, 2×H2), 2.06-2.01 (m, 1H, H1a), 1.73-1.66 (m, 1H, H1b), 1.01 (s, 9H, 9×H15). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 136.2 (CH, C3), 136.1 (C_q, C_{ar}), 132.3 (C_q, C_{ar}), 127.5 (C_q, C_{ar}), 122.2 (C_q, C_{ar}), 121.6 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.7 (CH, C4), 118.3 (CH, C_{ar}), 111.0 (CH, C_{ar}), 108.2 (C_q, C_{ar}), 63.0 (CH, C13b), 53.7 (CH₂, C5), 50.0 (CH₂, C7), 31.0 (CH₂, C1), 28.5 (CH₃, 3×C15), 26.9 (CH₂, C2), 21.5 (CH₂, C8). HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₇N₂ [M+H]⁺ 295.2174, found 295.2165.

(S)-3-phenyl-2,5,7,8,13,13b-hexahydro-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-b]indole (30g), (3S,11bS)-3-phenyl-3-vinyl-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-b]indole (30g) and (3R,11bS)-3-phenyl-3-vinyl-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-b]indole (30g')


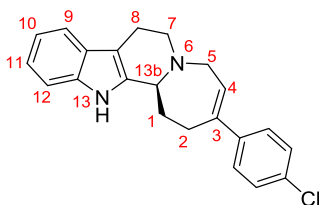
30g and **29g-g'** were prepared according to the general procedure (6) from **1m** (40 mg, 0.113 mmol), Pd(PPh₃)₄ (6.5 mg, 0.006 mmol) and 1,3-dimethylbarbituric acid (53 mg, 0.339 mmol) in CH₂Cl₂ (11.3 mL, C = 0.010 M). Column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 5/95 to 40/60) afforded a mixture of 2 diastereoisomers **29g** and **29g'** (8 mg, 0.025 mmol, 22 %) as a yellow oil and **30g** (23 mg, 0.073 mmol, 65 %) as a white solid.

30g was prepared according to the general procedure from **1m** (37 mg, 0.104 mmol), Pd(PPh₃)₄ (6 mg, 0.055 mmol) and 1,3-dimethylbarbituric acid (49 mg, 0.312 mmol) in CH₂Cl₂ (1.0 mL, C = 0.100

M). Column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 50/50) yielded **30g** (25 mg, 0.079 mmol, 76 %) as a white solid.

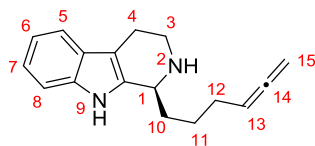
$R_f = 0.26$ (EtOAc/Heptane, 50/50). $[\alpha]_D^{25} = -92.7$ (c 1.00, CHCl_3). IR (neat) ν_{max} 2922, 2849, 1483, 1448, 1340, 1237, 1129, 1076, 1038, 909, 815, 742 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (s, 1H, H13), 7.48 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.35-7.21 (m, 6H, $6 \times H_{\text{ar}}$), 7.16-7.06 (m, 2H, $2 \times H_{\text{ar}}$), 6.04 (td, $J = 5.7$ and 1.1 Hz, 1H, H4), 4.22 (dd, $J = 10.4$ and 4.0 Hz, 1H, H13b), 3.65 (dd, $J = 15.6$ and 5.1 Hz, 1H, H5a), 3.52 (dd, $J = 16.0$ and 6.0 Hz, 1H, H5b), 3.27-3.19 (m, 1H, H7a), 3.04-2.88 (m, 3H, H7b, H2a and H8a), 2.85-2.68 (m, 2H, H2b and H8b), 2.27-2.19 (m, 1H, H1a), 2.06-1.94 (m, 1H, H1b). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 144.0 (C_q , C3), 136.3 (C_q , C_{ar}), 135.9 (C_q , C_{ar}), 133.8 (C_q , C_{ar}), 128.6 (CH, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 127.2 (CH, C4), 127.2 (C_q , C_{ar}), 126.2 (CH, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 121.9 (CH, C_{ar}), 119.8 (CH, C_{ar}), 118.6 (CH, C_{ar}), 111.1 (CH, C_{ar}), 108.8 (C_q , C_{ar}), 61.7 (CH, C13b), 52.9 (CH_2 , C5), 51.0 (CH_2 , C7), 31.2 (CH_2 , C1), 30.5 (CH_2 , C2), 21.0 (CH_2 , C8). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315.1861, found 315.1875.

(S)-3-(4-chlorophenyl)-2,5,7,8,13,13b-hexahydro-1H-azepino[1',2':1,2]pyrido[3,4-b]indole (30h)



30h was prepared according to the general procedure (6) from **1o** (18 mg, 0.029 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.7 mg, 0.002 mmol) and 1,3-dimethylbarbituric acid (22 mg, 0.139 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 mL, C = 0.100 M). Column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 50/50) yielded **30h** (10 mg, 0.029 mmol, 63 %) as a pale yellow solid. $R_f = 0.23$ (EtOAc/Heptane, 30/70). $[\alpha]_D^{25} = -3.75$ (c 0.40, CHCl_3). IR (neat) ν_{max} 2922, 2849, 1483, 1448, 1340, 1237, 1129, 1076, 1038, 909, 815, 742 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (s, 1H, H13), 7.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.31 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.25-7.22 (m, 4H, $4 \times H_{\text{ar}}$), 7.16-7.05 (m, 2H, $2 \times H_{\text{ar}}$), 6.01 (td, $J = 6.0$ and 2.3 Hz, 1H, H4), 4.25 (dd, $J = 10.5$ and 4.5 Hz, 1H, H13b), 3.65 (dd, $J = 16.2$ and 6.4 Hz, 1H, H5a), 3.49 (dd, $J = 15.8$ and 6.0 Hz, 1H, H5b), 3.26-3.19 (m, 1H, H7a), 3.06-2.98 (m, 1H, H7b), 2.95-2.85 (m, 2H, H2a and H8a), 2.77-2.68 (m, 2H, H2b and H8b), 2.31-2.22 (m, 1H, H1a), 2.05-1.95 (m, 1H, H1b). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 142.1 (C_q , C3), 136.1 (C_q , C_{ar}), 135.3 (C_q , C_{ar}), 132.8 (C_q , C_{ar}), 128.8 (C_q , C_{ar}), 128.5 (CH, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$), 127.5 (C_q , C_{ar}), 127.3 (CH, $2 \times \text{C}_{\text{ar}}$ and C_q , C4), 121.8 (CH, C_{ar}), 119.7 (CH, C_{ar}), 118.4 (CH, C_{ar}), 111.0 (CH, C_{ar}), 108.6 (C_q , C_{ar}), 61.2 (CH, C13b), 52.2 (CH_2 , C5), 51.0 (CH_2 , C7), 30.8 (CH_2 , C1), 30.1 (CH_2 , C2), 20.5 (CH_2 , C8). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{Cl}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349.1472, found 349.1455.

(S)-1-(hexa-4,5-dien-1-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-b]indole (22a)



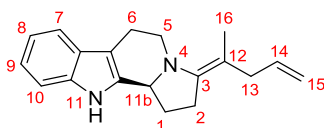
1aa (136 mg, 0.470 mmol), Pd(PPh₃)₄ (10.7 mg, 0.009 mmol) and 1,3-dimethylbarbituric acid (220 mg, 1.410 mmol) were introduced in a reaction flask that was purged by argon. DMSO (2.3 mL) was then added and the mixture was stirred at 40 °C for 45 min. After the reaction was completed, it was cooled to room temperature and a saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added. The organic layer was separated and the aqueous phase was extracted twice by EtOAc. Combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered and concentrated under *vacuum*. The crude mixture was then purified by flash chromatography (eluent: EtOAc 100 %) affording **22a** (102 mg, 0.400 mmol, 85 %) as a yellow oil. *R_f* = 0.27 (EtOAc 100%). [α]_D²⁵ = -32.0 (*c* 1.00, CHCl₃). IR (neat) *v*_{max} 3192, 2930, 2849, 1955, 1701, 1621, 1452, 1438, 1317, 1155, 1119, 1008, 844, 741 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (s, H₉), 7.47 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{ar}), 7.30 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{ar}), 7.16-7.05 (m, 2H, 2×H_{ar}), 5.14-5.05 (m, 1H, H₁₃), 4.69-4.65 (m, 2H, 2×H₁₅), 4.09-4.04 (m, 1H, H₁), 3.34 (tt, *J* = 12.9 and 4.6 Hz, 1H, H_{3a}), 3.06-2.97 (m, 1H, H_{3b}), 2.75-2.70 (m, 2H, 2×H₄), 2.11-2.05 (m, 2H, 2×H₁₂), 1.94-1.85 (m, 1H, H_{10a}), 1.75-1.57 (m, 3H, H_{10b} and 2×H₁₁). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 208.8 (C_q, C_{ar}), 136.3 (C_q, C_{ar}), 135.8 (C_q, C_{ar}), 128.8 (C_q, C_{ar}), 128.6 (C_q, C_{ar}), 121.7 (CH, C_{ar}), 119.6 (CH, C_{ar}), 118.2 (CH, C_{ar}), 110.9 (CH, C_{ar}), 109.2 (C_q, C_{ar}), 89.8 (CH, C₁₃), 75.2 (CH₂, C₁₅), 52.7 (CH, C₁), 42.7 (CH₂, C₃), 34.5 (CH₂, C₁₀), 28.5 (CH₂, C₁₂), 25.4 (CH₂, C₁₂), 22.8 (CH₂, C₄). HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₂₁N₂ [M+H]⁺ 253.1705, found 253.1696.

VI. Synthesis of 33 and 35 by Au(I)-catalyzed carboaminations on allenes

General procedure (7):

Tetrahydro- β -carboline **1** (1 equiv.) and Echavarren catalyst **32a** (2 mol %) were introduced in a Schlenck under an argon atmosphere. Toluene (1.0 mL for 0.1 mmol of **1**) was then added. The resulting mixture was stirred at 70 °C for 4-6 hours. The reaction mixture was then filtered over silica pad and the filtrate was concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography on silica gel to afford the desired product **33**.

(*S-E*)-3-(pent-4-en-2-ylidene)-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1*H*-indolizino[8,7-*b*]indole (**33a**)



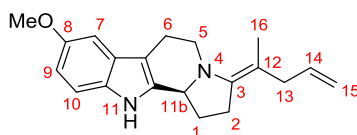
33a was prepared according to the general procedure (7) from **1ca** (40 mg, 0.144 mmol), catalyst **32a** (2.2 mg, 0.003 mmol) in PhMe (1.4 mL). Column chromatography on silica gel (eluent: Toluene/MTBE, 70/30 to 20/80) yielded **33a** (35 mg, 0.126 mmol, 88 %) as a yellow oil. **ee** = 94 %, determined on a Chiralpak AD-H column [Heptane 0.1 % Et₃N: IPA 0.1 % Et₃N, 80:20, 1 mL/min, λ = 277 nm, retention times: 3.15 min (minor) and 4.42 min (major)]. $[\alpha]_D^{25}$ = +66.30 (c 1.00, CHCl₃).

Alternatively, **33a** was prepared in one pot procedure. N β -allyl tryptamine **2a** (30 mg, 0.150 mmol), aldehyde **3c** (29 mg, 0.300 mmol), catalyst **9b** (1.9 mg, 0.007 mmol) and 4 Å molecular sieves (70 mg) in PhMe (1.5 mL) were introduced in a reaction flask that was purged by argon. After 16 h at 70 °C, catalyst **32a** (5.8 mg, 0.007 mmol) was introduced. The resulting mixture was stirred at 70 °C for 4 hours. The reaction mixture was then filtered over silica pad and the filtrate was concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography (eluent: Toluene/MTBE, 60/40 to 20/80) on silica gel to afford **33a** (13 mg, 0.046 mmol, rdt = 31%, **ee** = 91 %).

R_f = 0.20 (Toluene/MTBE, 50/50). IR (neat) ν_{\max} 3403, 3056, 2972, 2922, 2840, 1653, 1637, 1549, 1451, 1381, 1329, 1301, 1246, 1167, 993, 90, 740, 662 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (s, 1H, H₁₁), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.14-7.05 (m, 2H, 2×H_{ar}), 5.78-5.71 (m, 1H, H₁₄), 5.01-4.93 (m, 2H, 2×H₁₅), 4.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_{11b}), 3.31-3.26 (m, 1H, H_{5a}), 3.18-3.13 (m, 1H, H_{5b}), 2.75 (t, J = 5.5 Hz, 2H, 2×H₆), 2.72 (d, J = 5.4 Hz, 2H, 2×H₁₃), 2.11-1.89 (m, 4H, 2×H₁ and 2×H₂), 1.86 (s, 3H, 3×H₁₆). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 136.8 (CH, C₁₄), 136.3 (C_q, C), 135.5 (C_q, C), 127.5 (C_q, C), 121.6 (CH, C_{ar}), 119.6 (CH, C_{ar}), 118.3 (CH, C_{ar}), 114.3 (CH₂, C₁₅), 111.6 (C_q, 2×C), 110.9 (CH, C_{ar}), 109.3 (C_q, C), 54.3 (CH, C_{11b}), 44.5 (CH₂, C₁₀), 38.0 (CH₂, C₁₃), 27.2 (CH₂, C₂), 26.0

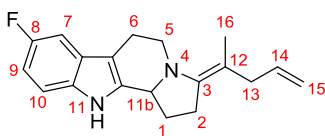
(CH₂, C1), 22.3 (CH₂, C6), 16.4 (CH₃, C16). **HRMS (ESI)** calc for C₁₉H₂₃N₂ [M+H]⁺ 279.1861, found 279.1857.

(E)-8-methoxy-3-(pent-4-en-2-ylidene)-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-b]indole (33b)



33b was prepared according to the general procedure (7) from **1cb** (45 mg, 0.146 mmol), catalyst **32a** (2.3 mg, 0.003 mmol) in PhMe (1.5 mL). Column chromatography on silica gel (eluent: Toluene/MTBE, 70/30 to 20/80) yielded **33b** (37 mg, 0.120 mmol, 82 %) as a yellow oil. $[\alpha]_D^{25} = +58.50$ (c 1.00, CHCl₃). $R_f = 0.22$ (Toluene/MTBE, 50/50). **IR (neat)** ν_{\max} 3401, 2923, 2832, 1651, 1633, 1596, 1483, 1456, 1434, 1381, 1321, 1248, 1215, 1159, 1147, 1028, 909, 695 cm⁻¹. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.65 (s, 1H, H11), 7.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.93 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.79 (dd, $J = 8.7$ and 2.4 Hz, 1H, H_{ar}), 5.75 (ddt, $J = 17.0$, 10.0 and 6.1 Hz, 1H, H14), 5.02-4.92 (m, 2H, 2×H15), 4.17 (d, $J = 8.5$ Hz 1H, H11b), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.32-3.24 (m, 1H, H5a), 3.20-3.12 (m, 1H, H5b), 2.73-2.69 (m, 4H, 2×H13 and 2×H6), 2.10-1.89 (m, 4H, 2×H2 and 2×H1), 1.86 (s, 3H, 3×H16). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 154.2 (C_q, C), 136.8 (CH, C14), 136.7 (C_q, C), 136.5 (C_q, C), 131.4 (C_q, C), 127.9 (C_q, C), 114.3 (CH₂, C15), 111.6 (C_q, C), 111.6 (CH, C_{ar}), 111.3 (CH, C_{ar}), 109.2 (C_q, C), 100.8 (CH, C_{ar}), 56.2 (CH₃, OMe), 54.3 (CH, C11b), 44.5 (CH₂, C5), 38.0 (CH₂, C13), 27.2 (CH₂, C2), 26.0 (CH₂, C1), 22.3 (CH₂, C6), 16.4 (CH₃, C16). **HRMS (ESI)** calc for C₂₀H₂₅N₂ [M+H]⁺ 309.1967, found 309.1967.

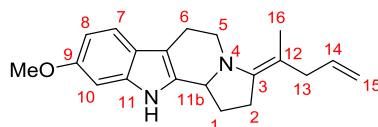
(E)-8-fluoro-3-(pent-4-en-2-ylidene)-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-b]indole (33c)



33c was prepared according to the general procedure (7) from **rac-1cc** (40 mg, 0.135 mmol), catalyst **32a** (2.1 mg, 0.003 mmol) in PhMe (1.5 mL). Column chromatography on silica gel (eluent: Petroleum ether/EtOAc, 40/60) yielded **33c** (30 mg, 0.100 mmol, 75 %) as a yellow oil. $R_f = 0.40$ (Hept/Acetone: 1/1). **IR (neat)** ν_{\max} 3414, 3078, 2922, 2840, 1706, 1634, 1592, 1484, 1454, 1382, 1321, 1243, 1158, 1140, 911, 847, 795 cm⁻¹. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.78 (s, 1H, H11), 7.24 (dd, $J = 4.4$ and 8.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.15 (dd, $J = 2.4$ and 9.5 Hz, 1H, H_{ar}), 6.91 (dt, $J = 2.4$ and 9.0 Hz, 1H, H_{ar}), 5.78 (ddt, $J = 17.1$, 10.1 and 6.2 Hz, 1H, H14), 5.05-4.98 (m, 2H, 2×H15), 4.21 (d, $J = 9.3$ Hz 1H, H11b), 3.34-3.29 (m, 1H, H5a), 3.22-3.17 (m, 1H, H5b), 2.76-2.73 (m, 4H, 2×H13 and 2×H6), 2.17-1.93 (m, 4H, 2×H2 and 2×H1), 1.89 (s, 3H, 3×H16). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 158.6 (d, $J = 233.8$ Hz, C_q, C), 139.2 (C_q, C), 138.0 (C_q, C), 136.7 (CH, C14), 133.1 (C_q, C), 128.2 (d, $J = 9.3$ Hz, C_q, C), 114.8 (CH₂, C15), 112.2 (C_q, 2×C), 111.8

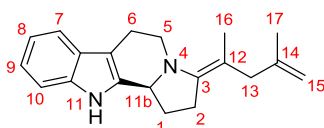
(d, $J = 9.3$ Hz, CH, C_{ar}), 109.8 (d, $J = 26.3$ Hz, CH, C_{ar}), 103.7 (d, $J = 23.6$ Hz, CH, C_{ar}), 54.7 (CH, C11b), 44.8 (CH₂, C5), 38.4 (CH₂, C13), 27.7 (CH₂, C3), 26.3 (CH₂, C2), 22.7 (CH₂, C6), 16.9 (CH₃, C16). **HRMS (ESI)** calc for C₁₉H₂₂FN₂ [M+H]⁺ 297.1767, found 297.1762.

(E)-9-methoxy-3-(pent-4-en-2-ylidene)-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-b]indole (33d)



33d was prepared according to the general procedure (7) from *rac*-**1cd** (25 mg, 0.081 mmol), catalyst **32a** (1.2 mg, 0.002 mmol) in PhMe (0.8 mL). Column chromatography on silica gel (eluent: Toluene/MTBE, 80/20 to 20/80) yielded **33d** (15 mg, 0.049 mmol, 60 %) as a colorless oil. $R_f = 0.22$ (Toluene/MTBE, 50/50). **IR (neat)** ν_{\max} 3417, 3024, 2934, 1659, 1575, 1487, 1421, 1354, 1290, 1267, 1134, 1076, 945, 734 cm⁻¹. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.62 (s, 1H, H11), 7.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.82 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.74 (dd, $J = 8.7$ and 2.3 Hz, 1H, H_{ar}), 5.75 (ddt, $J = 17.1$, 10.0 and 6.2 Hz, 1H, H14), 5.02-4.92 (m, 2H, 2×H15), 4.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H11b), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.27 (dt, $J = 12.5$ and 5.2 Hz, 1H, H5a), 3.13 (dt, $J = 12.6$ and 6.1 Hz, 1H, H5b), 2.73-2.69 (m, 4H, 2×H13 and 2×H6), 2.08-1.87 (m, 4H, 2×H2 and 2×H1), 1.85 (s, 3H, 3×H16). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 156.3 (C_q, C), 137.0 (C_q, C), 136.8 (CH, C14), 134.2 (C_q, C), 126.4 (C_q, C), 122.0 (C_q, C), 118.8 (CH, C_{ar}), 114.3 (CH₂, C15), 111.6 (C_q, C), 109.1 (C_q, C), 108.9 (CH, C_{ar}), 95.3 (CH, C_{ar}), 56.0 (CH₃, OMe), 54.2 (CH, C11b), 44.4 (CH₂, C5), 38.0 (CH₂, C13), 27.2 (CH₂, C1), 26.0 (CH₂, C2), 22.3 (CH₂, C6), 16.4 (CH₃, C16). **HRMS (ESI)** calc for C₂₀H₂₅N₂ [M+H]⁺ 309.1967, found 309.1948.

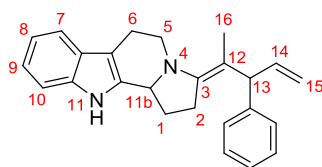
(S,E)-3-(4-methylpent-4-en-2-ylidene)-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-b]indole (33e)



33e was prepared according to the general procedure (7) from **1q** (15 mg, 0.051 mmol), catalyst **32a** (0.8 mg, 0.001 mmol) in PhMe (0.5 mL). Column chromatography on silica gel (eluent: Toluene/MTBE, 80/30 to 20/80) yielded **33e** (10 mg, 0.034 mmol, 67 %) as a yellow oil. $[\alpha]_D^{25} = +51.70$ (c 1.00, CHCl₃). $R_f = 0.20$ (Toluene/MTBE, 50/50). **IR (neat)** ν_{\max} 3412, 3076, 2956, 1956, 1545, 1209, 1176, 1215, 1123, 1079, 1003, 940, 865, 764 cm⁻¹. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.73 (s, 1H, H11), 7.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.13 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_{ar}), 4.68 (m, 2H, 2×H15), 4.21 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H11b), 3.30 (dt, $J = 12.6$ and 5.2 Hz, 1H, H5a), 3.19 (dt, $J = 12.7$ and 5.8 Hz, 1H, H5b), 2.75 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H, 2×H6), 2.68 (d, $J = 16.2$ Hz, 2H, 2×H13), 2.07-1.90 (m, 4H, 2×H2 and 2×H1), 1.86 (s, 3H, 3×H16), 1.67 (s, 3H, 3×H17). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)**

δ 144.4 (C_q, C), 137.1 (C_q, C), 136.3 (C_q, C), 135.5 (C_q, C), 127.5 (C_q, C), 121.6 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.3 (CH, C_{ar}), 111.8 (C_q, C), 110.9 (CH, C_{ar}), 110.1 (CH₂, C15), 109.4 (C_q, C), 54.3 (CH, C11b), 44.6 (CH₂, C5), 42.0 (CH₂, C13), 27.2 (CH₂, C2), 25.9 (CH₂, C1), 22.6 (CH₂, C17), 22.2 (CH₂, C6), 16.6 (CH₃, C16). **HRMS (ESI)** calc for C₂₀H₂₅N₂ [M+H]⁺ 293.2018, found 293.2025.

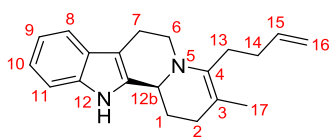
(E)-3-(3-phenylpent-4-en-2-ylidene)-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-b]indole (33f)



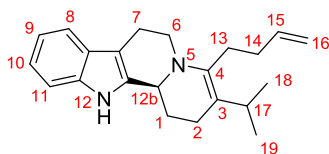
33f was prepared according to the general procedure (7) from *rac*-**1p** (29 mg, 0.082 mmol), catalyst **32a** (1.3 mg, 0.002 mmol) in PhMe (0.8 mL). Column chromatography on silica gel (eluent: Toluene/MTBE, 80/20 to 0/100) yielded **33f** (14 mg, 0.040 mmol, 48 %, d.r = 87/13) as a yellow oil. *R_f* = 0.20 (Toluene/MTBE, 40/60). **IR (neat)** ν_{max} 3401, 2967, 1890, 1323, 1278, 1156, 1098, 992, 923, 876, 804, 752 cm⁻¹. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 7.69 (s, 1H, H11), 7.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{ar}), 7.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 7.21-7.06 (m, 7H, 7×H_{ar}), 6.12 (ddd, *J* = 17.0, 10.2 and 7.3 Hz, 1H, H14), 5.21-5.12 (m, 2H, 2×H15), 4.46 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H13), 4.24 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H11b), 3.35-3.22 (m, 2H, 2×H5), 2.78 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H, 2×H6), 2.13-1.97 (m, 1H, H2a), 1.95 (s, 3H, 3×H16), 1.90-1.63 (m, 3H, H2b and 2×H1). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 139.1 (CH, C14), 137.7 (C_q, C), 136.3 (C_q, C), 135.3 (C_q, C), 128.4 (CH, 2×C_{ar}), 128.1 (CH, 2×C_{ar}), 127.4 (C_q, C), 126.1 (CH, C_{ar}), 121.6 (CH, C_{ar}), 119.6 (CH, C_{ar}), 118.3 (CH, C_{ar}), 115.9 (CH₂, C15), 115.8 (C_q, C), 114.5 (C_q, C), 110.9 (CH, C_{ar}), 109.4 (C_q, C), 54.3 (CH, C11b), 51.1 (CH, C13), 44.7 (CH₂, C5), 25.9 (CH₂, C1), 24.1 (CH₂, C2), 22.4 (CH₂, C6), 17.0 (CH₃, C16). **HRMS (ESI)** calc for C₂₅H₂₇N₂ [M+H]⁺ 355.2174, found 355.2190.

General procedure (8):

Tétrahydro- β -carboline **1** (1 equiv.) and Echavarren catalyst **32a** (5 mol %) were introduced in a Schlenk tube under an argon atmosphere. Toluene (0.5 mL for 0.1 mmol of **1**) was then added. The resulting mixture was stirred at 70 °C for 16 hours. The reaction mixture was then filtered over silica pad and the filtrate was concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography on silica gel to afford the desired product **35**.

(S-E)-3-(pent-4-en-2-ylidene)-2,3,5,6,11,11b-hexahydro-1H-indolizino[8,7-b]indole (35a)

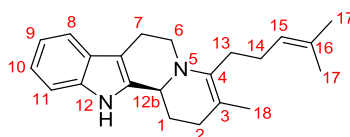
35a was prepared according to the general procedure (8) from **1j** (18 mg, 0.061 mmol), catalyst **32a** (2.4 mg, 0.003 mmol) in PhMe (0.3 mL). Column chromatography on silica gel (eluent: Toluene/MTBE, 70/30 to 20/80) yielded **35a** (15 mg, 0.050 mmol, 82 %) as a yellow oil. $[\alpha]_D^{25} = +63.70$ (c 1.00, CHCl₃). $R_f = 0.22$ (Toluene/MTBE, 50/50). IR (neat) ν_{\max} 3403, 2921, 1702, 1640, 1451, 1358, 1329, 1296, 1229, 1167, 1137, 1006, 909, 739 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 1H, H12), 7.48 (dd, $J = 7.0$ and 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.29 (dd, $J = 7.0$ and 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.15-7.05 (m, 2H, 2×H_{ar}), 5.88 (ddt, $J = 17.2$, 10.2 and 6.1 Hz, 1H, H15), 5.04 (dd, $J = 17.3$ and 1.9 Hz, 1H, H16a), 4.95 (dd, $J = 10.2$ and 1.9 Hz, 1H, H16b), 4.04 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, H12b), 3.31 (dt, $J = 11.6$ and 3.9 Hz, 1H, H6a), 2.93-2.67 (m, 3H, H6b and 2×H7), 2.38-2.02 (m, 5H, 2×H13, 2×H14 and H1a), 1.96-1.86 (m, 3H, 2×H2 and H1b), 1.68 (s, 3H, 3×H17). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 139.8 (C_q, C), 139.1 (CH, C15), 136.3 (C_q, C), 136.0 (C_q, C), 127.4 (C_q, C), 121.6 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.3 (CH, C_{ar}), 114.4 (CH₂, C16), 111.6 (C_q, C), 110.9 (CH, C_{ar}), 109.1 (C_q, C), 54.2 (CH, C12b), 43.7 (CH₂, C6), 33.2 (CH₂, C14), 30.2 (CH₂, C1), 29.5 (CH₂, C13), 25.7 (CH₂, C2), 22.7 (CH₂, C7), 19.2 (CH₃, C17). HRMS (ESI) calc for C₂₀H₂₅N₂ [M+H]⁺ 293.2018, found 293.2013.

(S)-4-(but-3-en-1-yl)-3-isopropyl-1,2,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]quinolizine (35b)

35b was prepared according to the general procedure (8) from **1k** (40 mg, 0.125 mmol), catalyst **32a** (4.8 mg, 0.006 mmol) in PhMe (0.6 mL). Column chromatography on silica gel (eluent:

Toluene/MTBE, 80/30 to 20/80) yielded **35b** (32 mg, 0.100 mmol, 80 %) as a yellow oil. $[\alpha]_D^{25} = +62.50$ (c 1.00, CHCl_3). $R_f = 0.30$ (Toluene/MTBE, 40/60). IR (neat) ν_{max} 3409, 3023, 2933, 1676, 1499, 1372, 1297, 1234, 1123, 1067, 954, 912, 834, 767 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H, H12), 7.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.15-7.05 (m, 2H, $2 \times \text{H}_{\text{ar}}$), 5.88 (ddt, $J = 17.0$, 10.9 and 5.4 Hz, 1H, H15), 5.03 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, H16a), 4.95 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, H16b), 4.02 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, H12b), 3.29 (dt, $J = 12.1$ and 4.1 Hz, 1H, H6a), 2.95-2.72 (m, 4H, H6b, H17 and $2 \times \text{H7}$), 2.34-2.18 (m, 4H, $2 \times \text{H13}$ and $2 \times \text{H14}$), 2.09-1.99 (m, 2H, $2 \times \text{H2}$), 1.96-1.82 (m, 2H, $2 \times \text{H1}$), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $3 \times \text{H18}$), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $3 \times \text{H19}$). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 139.1 (CH, C15), 138.6 (C_{q} , C), 136.3 (C_{q} , C), 136.1 (C_{q} , C), 127.4 (C_{q} , C), 121.5 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.3 (CH, C_{ar}), 114.3 (CH_2 , C16), 111.1 (C_{q} , C), 110.9 (CH, C_{ar}), 109.2 (C_{q} , C), 54.3 (CH, C12b), 43.6 (CH_2 , C6), 33.9 (CH_2 , C14), 29.6 (CH, C17), 29.1 (CH_2 , C13), 25.7 (CH_2 , C1), 22.7 (CH_2 , C7), 22.1 (CH_3 , C18), 21.5 (CH_3 , C19), 21.5 (CH_2 , C7). HRMS (ESI) calc for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 321.2331, found 321.2328.

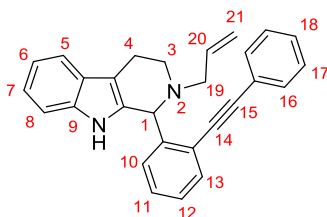
(S)-3-methyl-4-(4-methylpent-3-en-1-yl)-1,2,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]quinolizine (35f)



35f was prepared according to the general procedure (8) from **1u** (35 mg, 0.109 mmol), catalyst **32a** (4.2 mg, 0.006 mmol) in PhMe (0.6 mL). Column chromatography on silica gel (eluent: Toluene/MTBE, 80/20 to 20/80) yielded **35f** (21 mg, 0.065 mmol, 60 %) as a pale green oil. $[\alpha]_D^{25} = +43.60$ (c 1.00, CHCl_3). IR (neat) ν_{max} 3411, 3029, 2954, 1709, 1487, 1420, 1312, 1276, 1202, 1146, 1019, 945, 884, 751 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (s, 1H, H12), 7.47 (dd, $J = 7.0$ and 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.29 (dd, $J = 6.8$ and 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.14-7.04 (m, 2H, $2 \times \text{H}_{\text{ar}}$), 5.16 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, H15), 4.05 (dd, $J = 8.3$ and 4.7 Hz, 1H, H12b), 3.32 (dt, $J = 12.1$ and 4.2 Hz, 1H, H6a), 2.95-2.87 (m, 1H, H6b), 2.84-2.69 (m, 2H, $2 \times \text{H7}$), 2.26-2.07 (m, 5H, $2 \times \text{H13}$, $2 \times \text{H14}$ and H1a), 1.99-1.85 (m, 3H, H1b and $2 \times \text{H2}$), 1.68 (s, 6H, $6 \times \text{H17}$), 1.61 (s, 3H, $3 \times \text{H18}$). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 140.1 (C_{q} , C), 136.1 (C_{q} , C), 135.9 (C_{q} , C), 131.5 (C_{q} , C), 127.2 (C_{q} , C), 124.5 (CH, C15), 121.3 (CH, C_{ar}), 119.3 (CH, C_{ar}), 118.1 (CH, C_{ar}), 110.9 (C_{q} , C), 110.7 (CH, C_{ar}), 108.9 (C_{q} , C), 54.1 (CH, C12b), 43.6 (CH_2 , C6), 30.1 (CH_2 , C1), 30.0 (CH_2 , C13), 27.5 (CH_2 , C14), 25.8 (CH_3 , C17a), 25.6 (CH_2 , C2), 22.5 (CH_2 , C7), 19.0 (CH_3 , C17b), 17.7 (CH_3 , C18). HRMS (ESI) calc for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 321.2331, found 321.2350.

VII. Synthesis of tetrahydro- β -carboline 37a

(2-allyl-1-(2-(phenylethynyl)phenyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-pyrido[3,4-*b*]indole (37a)



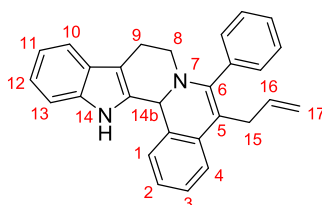
A mixture of *N*_β-allyl tryptamine **2a** (200 mg, 1.0 mmol), (PhO)₂POOH (12.5 mg, 0.05 mmol) and 4 Å molecular sieves (800 mg) in toluene (15 mL) was stirred for 5 min at room temperature under an argon atmosphere. Subsequently, 2-(phenylethynyl)benzaldehyde **39a** (412 mg, 2.0 mmol) was added, and the mixture was stirred at 70 °C for 16 h. After the reaction was completed (TLC monitoring), the reaction mixture was filtered over silica pad. The filtrate was concentrated under *vacuum* and purified by flash chromatography (eluent: EtOAc/Heptane, 5/95 to 20/80) to give the desired product **37a**, as a yellow solid (256 mg, 0.66 mmol, 66 %). *R*_f = 0.21 (EtOAc/Heptane, 10/90). **IR (neat)** ν_{max} 3394, 3058, 2923, 2845, 1685, 1494, 1448, 1300, 909 cm⁻¹. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)** δ 7.61-7.58 (m, 2H, 2×H_{ar}), 7.51-7.48 (m, 4H, 3×H_{ar} and H₉), 7.34-7.31 (m, 3H, 3×H_{ar}), 7.28-7.24 (m, 2H, 2×H_{ar}), 7.18-7.15 (m, 1H, H_{ar}), 7.09-7.04 (m, 2H, 2×H_{ar}), 5.91 (dddd, *J* = 17.1, 10.1, 7.7 and 4.9 Hz, 1H, H₂₀), 5.37 (s, 1H, H₁), 5.19 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H_{21a}), 5.10 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H_{21b}), 3.37-3.31 (m, 2H, H_{3a} and H_{19a}), 3.06-2.94 (m, 2H, H_{19b} and H_{4a}), 2.85-2.80 (m, 1H, H_{4b}), 2.74 (td, *J* = 11.6 and 4.0 Hz, 1H, H_{3b}). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 143.9 (C_q, C_{ar}), 136.5 (C_q, C_{ar}), 135.0 (C_q, C_{ar}), 135.9 (CH, C₂₀), 135.0 (C_q, C_{ar}), 132.5 (CH, C_{ar}), 131.7 (CH, 2×C_{ar}), 129.4 (CH, C_{ar}), 129.0 (CH, C_{ar}), 128.8 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, 2×C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 127.2 (C_q, C_{ar}), 123.2 (C_q, C_{ar}), 123.1 (C_q, C_{ar}), 121.7 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.4 (CH, C_{ar}), 117.7 (CH₂, C₂₁), 111.0 (CH, C_{ar}), 109.1 (CH, C_{ar}), 94.7 (C_q, C), 87.8 (C_q, C), 61.4 (CH, C₁), 57.8 (CH₂, C₁₉), 48.4 (CH₂, C₃), 21.4 (CH₂, C₄). **HRMS (ESI)** calcd for C₂₈H₂₅N₂ [M+H]⁺ 389.2018, found 389.2017.

VIII. Synthesis of 38 and 40 by Au(I)-catalyzed carboaminations on alkynes

General procedure (9):

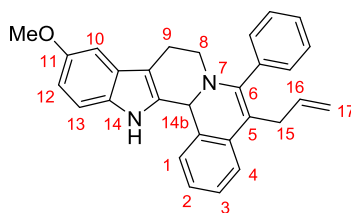
N-allyltryptamine **2** (1.2 equiv.), aldehyde **39** (1 equiv.), Ph₃PAuNTf₂ **32e** (5 mol %), 4 Å activated molecular sieves (100 for 0.1 mmol of **39**) were introduced in a Schlenck under an argon atmosphere. DCE (1.5 mL for 0.1 mmol of **39**) was then added. The resulting mixture was stirred at 50 °C for 18 hours. The reaction mixture was then filtered over silica pad and the filtrate was concentrated under *vacuum*. The residue was purified by column chromatography on silica gel to afford the desired product **38**.

5-allyl-6-phenyl-8,9,14,14b-tetrahydroindolo[2',3':3,4]pyrido[2,1-*a*]isoquinoline (**38a**)



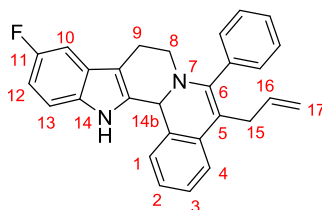
38a was prepared according to the general procedure (9) from *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)prop-2-en-1-amine **2a** (48 mg, 0.24 mmol), 2-(phenylethynyl)benzaldehyde **39a** (41 mg, 0.20 mmol), PPh₃AuNTf₂ (7.4 mg, 0.01 mmol), 4 Å Molecular sieves (200 mg) in DCE (3 mL). **38a** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 5/95 to 20/80) as a yellow solid (75 mg, 0.19 mmol, 97 %). *R_f* = 0.19 (EtOAc/Heptane, 10/90). IR (neat) ν_{max} 3404, 3057, 2958, 2924, 2848, 1592, 1559, 1488, 1450, 1357, 1286, 1167, 1078, 1038, 970, 910, 761, 740, 703 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 1H, H14), 7.48 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.44-7.35 (m, 5H, 5×H_{ar}), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.29-7.25 (m, 2H, 2×H_{ar}), 7.21-7.19 (m, 2H, 2×H_{ar}), 7.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 5.72 (ddt, *J* = 17.3, 9.8 and 5.7 Hz, 1H, H16), 5.60 (s, 1H, H14b), 4.89-4.87 (m, 1H, H17a), 4.85-4.83 (m, 1H, H17b), 3.25-3.15 (m, 1H, H8a), 3.10-3.02 (m, 3H, 2×H15 and H8b), 2.69-2.58 (m, 2H, 2×H9). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 146.8 (C_q, C_{ar}), 137.8 (CH, C16), 136.9 (C_q, C_{ar}), 136.1 (C_q, C_{ar}), 134.7 (C_q, 2×C_{ar}), 132.6 (C_q, C_{ar}), 130.3 (CH, 2×C_{ar}), 129.2 (C_q, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, 2×C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 127.8 (C_q, C_{ar}), 126.0 (CH, C_{ar}), 125.1 (CH, C_{ar}), 122.6 (CH, C_{ar}), 121.9 (CH, C_{ar}), 119.7 (CH, C_{ar}), 118.4 (CH, C_{ar}), 115.2 (CH₂, C17), 111.2 (CH, C_{ar}), 109.1 (C_q, C_{ar}), 57.5 (CH, C14b), 44.2 (CH₂, C8), 32.7 (CH₂, C15), 21.8 (CH₂, C9). HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₂₅N₂ [M+H]⁺ 389.2018, found 389.2014.

5-allyl-11-methoxy-6-phenyl-8,9,14,14b-tetrahydroindolo[2',3':3,4]pyrido[2,1-a] isoquinoline (38b)



38b was prepared according to the general procedure (9) from *N*-(2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl)prop-2-en-1-amine **2b** (27.6 mg, 0.12 mmol), 2-(phenylethynyl)benzaldehyde **39a** (20.6 mg, 0.10 mmol), $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ (3.4 mg, 0.005 mmol), 4 Å Molecular sieves (100 mg) in DCE (1.5 mL). **38b** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 5/95 to 20/80) as a red solid (30 mg, 0.072 mmol, 72 %). $R_f = 0.19$ (EtOAc/Heptane, 10/90). IR (neat) ν_{max} 2959, 1698, 1593, 1475, 1450, 1388, 1249, 1217, 1191, 1160, 1036, 909, 864, 841, 806, 760 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (s, 1H, H14), 7.43-7.35 (m, 5H, $5\times\text{H}_{\text{ar}}$), 7.28-7.18 (m, 5H, $5\times\text{H}_{\text{ar}}$), 6.92 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.81 (dd, $J = 8.7$ and 2.3 Hz, 1H, H_{ar}), 5.72 (ddt, $J = 17.8$, 9.8 and 5.5 Hz, 1H, H16), 5.59 (s, 1H, H14b), 4.88-4.82 (m, 2H, $2\times\text{H17}$), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.25-3.17 (m, 1H, H8a), 3.09-3.02 (m, 3H, $2\times\text{H15}$ and H8b), 2.62-2.57 (m, 2H, $2\times\text{H9}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 154.3 (C_q , C_{ar}), 146.8 (C_q , C_{ar}), 137.8 (CH, C16), 136.9 (C_q , C_{ar}), 134.7 (C_q , C_{ar}), 133.5 (C_q , C_{ar}), 131.2 (C_q , C_{ar}), 130.3 (CH, $2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 129.1 (C_q , C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 128.2 (CH, $2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 128.1 (CH, C_{ar}), 126.0 (CH, C_{ar}), 125.1 (CH, C_{ar}), 122.6 (CH, C_{ar}), 115.2 (CH_2 , C17), 111.9 (CH, C_{ar}), 111.7 (CH, C_{ar}), 111.0 (C_q , C_{ar}), 108.9 (C_q , C_{ar}), 100.6 (CH, C_{ar}), 57.6 (CH, C14b), 56.1 (CH_3 , OMe), 44.3 (CH_2 , C8), 32.7 (CH_2 , C15), 21.9 (CH_2 , C9). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419.2123, found 419.2110.

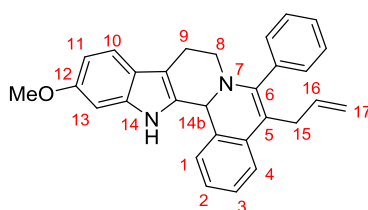
5-allyl-11-fluoro-6-phenyl-8,9,14,14b-tetrahydroindolo[2',3':3,4]pyrido[2,1-a] isoquinoline (38c)



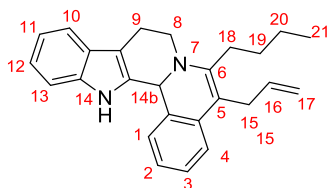
38c was prepared according to the general procedure (9) from *N*-(2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)ethyl)prop-2-en-1-amine **2c** (26 mg, 0.12 mmol), 2-(phenylethynyl)benzaldehyde **39a** (20.6 mg, 0.10 mmol), $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ (3.7 mg, 0.005 mmol), 4 Å Molecular sieves (100 mg) in DCE (1.5 mL). **38c** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 5/95 to 20/80) as a red solid (35 mg, 0.086 mmol, 86%). $R_f = 0.18$ (EtOAc/Heptane, 10/90). IR (neat) ν_{max} 3412, 3058, 2922, 2845, 1634, 1591, 1483, 1449, 1320, 1283, 1243, 1225, 1161, 1139, 1102, 1039, 917, 848, 798, 760, 732, 704 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (s, 1H, H14), 7.43-7.36 (m, 5H, $5\times\text{H}_{\text{ar}}$), 7.32-7.25

(m, 2H, 2×H_{ar}), 7.23-7.16 (m, 3H, 3×H_{ar}), 7.10 (dd, J = 9.4 and 2.4 Hz, 1H, H_{ar}), 6.89 (td, J = 9.0 and 2.4 Hz, 1H, H_{ar}), 5.73 (ddt, J = 16.5, 10.7 and 5.5 Hz, 1H, H16), 5.59 (s, 1H, H14b), 4.88-4.81 (m, 2H, 2×H17), 3.26-3.17 (m, 1H, H8a), 3.13-2.98 (m, 3H, 2×H15 and H8b), 2.64-2.51 (m, 2H, 2×H9). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 158.1 (d, J = 234.4 Hz, C_q, C_{ar}), 146.7 (C_q, C_{ar}), 137.7 (CH, C16), 136.7 (C_q, C_{ar}), 134.6 (d, J = 3.8 Hz, C_q, C_{ar}), 132.5 (C_q, C_{ar}), 130.2 (CH, 2×C_{ar}), 130.0 (C_q, C_{ar}), 129.2 (C_q, C_{ar}), 128.9 (C_q, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, 3×C_{ar}), 126.0 (CH, C_{ar}), 125.0 (CH, C_{ar}), 122.6 (CH, C_{ar}), 115.2 (CH₂, C17), 111.7 (d, J = 9.9 Hz, CH, C_{ar}), 111.0 (C_q, C_{ar}), 109.9 (d, J = 25.8 Hz, CH, C_{ar}), 109.3 (d, J = 4.4 Hz, C_q, C_{ar}), 103.5 (d, J = 23.1 Hz, CH, C_{ar}), 57.6 (CH, C14b), 44.3 (CH₂, C8), 32.6 (CH₂, C15), 21.7 (CH₂, C9). **HRMS (ESI)** calcd for C₂₈H₂₄N₂F [M+H]⁺ 407.1924, found 407.1946.

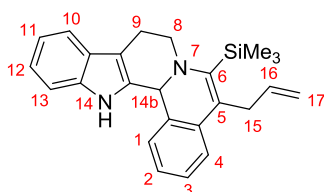
5-allyl-12-methoxy-6-phenyl-8,9,14,14b-tetrahydroindolo[2',3':3,4]pyrido[2,1-a]isoquinoline (38d)



38d was prepared according to the general procedure **(9)** from *N*-(2-(6-methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl)prop-2-en-1-amine **2d** (34.5 mg, 0.150 mmol), 2-(phenylethynyl)benzaldehyde **39a** (62 mg, 0.300 mmol), (PhO)₂PO(O)H (1.9 mg, 0.007 mmol), PPh₃AuNTf₂ (5.5 mg, 0.007 mmol), 4 Å Molecular sieves (100 mg) in DCE (1.5 mL). **38d** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 5/95 to 20/80) as a red solid (57 mg, 0.136 mmol, 91%). R_f = 0.22 (EtOAc/Heptane, 10/90). **IR (neat)** ν_{\max} 3408, 3057, 2904, 2834, 2279, 1631, 1594, 1562, 1490, 1449, 1355, 1278, 1220, 1154, 1035, 911, 811, 765, 703 cm⁻¹. **¹H NMR (300 MHz, C₆D₆)** δ 7.51 (dd, J = 8.1 and 1.9 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 7.42-7.37 (m, 2H, 2×H_{ar}), 7.26 (td, J = 7.5 and 1.3 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 7.14-7.10 (m, 3H, 3×H_{ar}), 7.01 (dd, J = 8.5 and 2.1 Hz, 3H, 3×H_{ar}), 6.82 (s, 1H, H14), 6.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H, H_{ar}), 5.86 (ddt, J = 17.2, 10.1 and 5.5 Hz, 1H, H16), 5.31 (s, 1H, H14b), 5.08-4.93 (m, 2H, 2×H17), 3.56 (s, 3H, OMe), 3.39-3.23 (m, 2H, 2×H15), 3.08-3.00 (m, 1H, H8a), 2.83-2.75 (m, 1H, H8b), 2.52-2.42 (m, 2H, 2×H9). **¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆)** δ 157.3 (C_q, C_{ar}), 147.6 (C_q, C_{ar}), 138.5 (CH, C16), 137.8 (C_q, C_{ar}), 137.7 (C_q, C_{ar}), 135.7 (C_q, C_{ar}), 131.0 (CH, 2×C_{ar}), 130.8 (C_q, C_{ar}), 129.2 (C_q, C_{ar}), 128.9 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, 2×C_{ar}), 128.3 (CH, C_{ar}), 126.5 (CH, C_{ar}), 125.8 (CH, C_{ar}), 123.2 (CH, C_{ar}), 122.9 (C_q, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 115.6 (CH₂, C17), 113.5 (C_q, C_{ar}), 109.7 (CH, C_{ar}), 109.6 (C_q, C_{ar}), 95.9 (CH, C_{ar}), 57.7 (CH, C14b), 55.7 (CH₃, OMe), 44.6 (CH₂, C8), 33.3 (CH₂, C15), 22.5 (CH₂, C9). **HRMS (ESI)** calcd for C₂₉H₂₇N₂O [M+H]⁺ 419.2123, found 419.2107.

5-allyl-6-butyl-8,9,14,14b-tetrahydroindolo[2',3':3,4]pyrido[2,1-*a*]isoquinoline (38e)

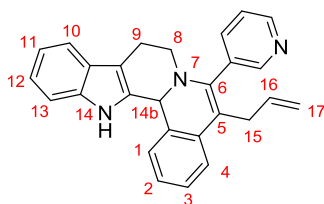
38e was prepared according to the general procedure (9) from *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)prop-2-en-1-amine **2a** (22 mg, 0.12 mmol), 2-(hex-1-yn-1-yl)benzaldehyde **39b** (19 mg, 0.10 mmol), PPh₃AuNTf₂ (3.7 mg, 0.005 mmol), 4 Å Molecular sieves (100 mg) in DCE (1.5 mL). **38e** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 2/98 to 15/85) as an orange oil (30 mg, 0.0815 mmol, 82%). *R_f* = 0.22 (EtOAc/Heptane, 5/95). IR (neat) ν_{max} 3425, 2958, 1617, 1562, 1451, 1330, 1184, 1159, 1034, 993, 913, 795, 763, 742 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 7.60 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.31-7.19 (m, 4H, 4×H_{ar}), 7.09-7.02 (m, 2H, 2×H_{ar}), 6.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 6.82 (s, 1H, H14), 5.99 (ddt, *J* = 17.0, 10.1 and 5.4 Hz, 1H, H16), 5.16 (dd, *J* = 17.1 and 1.7 Hz, 1H, H17a), 5.07 (dd, *J* = 10.2 and 1.5 Hz, 1H, H17b), 5.01 (s, 1H, H14b), 3.36-3.22 (m, 2H, 2×H15), 3.03-2.87 (m, 2H, 2×H18), 2.77-2.67 (m, 1H, H8a), 2.56-2.37 (m, 2H, H8b and H9a), 2.17-2.08 (m, 1H, H9b), 1.70-1.59 (m, 2H, 2×H20), 1.43-1.30 (m, 2H, 2×H19), 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, 3×H21). ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 148.5 (C_q, C_{ar}), 137.7 (CH, C16), 137.1 (C_q, C_{ar}), 135.4 (C_q, C_{ar}), 132.3 (C_q, C_{ar}), 131.0 (C_q, C_{ar}), 128.6 (C_q, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 126.2 (CH, C_{ar}), 125.8 (CH, C_{ar}), 122.2 (CH, C_{ar}), 122.1 (CH, C_{ar}), 120.2 (CH, C_{ar}), 119.0 (CH₂, C17), 115.4 (CH, C_{ar}), 114.6 (C_q, C_{ar}), 111.7 (CH, C_{ar}), 109.7 (C_q, C_{ar}), 57.3 (CH, C14b), 41.5 (CH₂, C8), 32.9 (CH₂, C20), 32.6 (CH₂, C19), 29.7 (CH₂, C15), 23.6 (CH₂, C18), 22.8 (CH₂, C9), 14.6 (CH₃, C21). HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₂₉N₂ [M+H]⁺ 369.2331, found 369.2342.

5-allyl-6-(trimethylsilyl)-8,9,14,14b-tetrahydroindolo[2',3':3,4]pyrido[2,1-*a*]isoquinoline (38f)

38f was prepared according to the general procedure (9) from *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)prop-2-en-1-amine **2a** (48 mg, 0.24 mmol), 2-((trimethylsilyl)ethynyl)benzaldehyde **39c** (40.5 mg, 0.20 mmol), PPh₃AuNTf₂ (7.4 mg, 0.01 mmol), 4 Å molecular sieves (200 mg) in DCE (2 mL). **38f** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 0/100 to 20/80) as a yellow oil (75 mg, 0.19 mmol, 98 %). *R_f* = 0.32 (EtOAc/Heptane, 10/90). IR (neat) ν_{max} 2954, 2789, 1687, 1578, 1545, 1482, 1430, 1410, 1311, 1254, 1207, 1054, 963, 775 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 7.60 (dd, *J* = 7.2 and 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.56 (dd, *J* = 7.5 and 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.42 (dd, *J* = 7.5 and 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.23-7.14

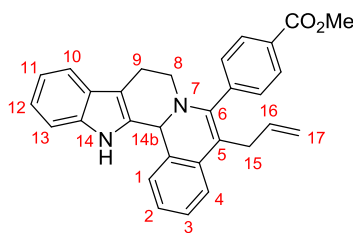
(m, 2H, 2×H_{ar}), 7.08 (s, 1H, H14), 6.95-6.81 (m, 3H, 3×H_{ar}), 5.94 (dddd, $J = 17.7, 10.2, 7.8$ and 4.7 Hz, 1H, H16), 5.49 (s, 1H, H14b), 5.14 (dd, $J = 17.3$ and 1.1 Hz, 1H, H17a), 5.05 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, H17b), 3.46-3.39 (m, 1H, H8a), 3.24-3.16 (m, 1H, H8b), 3.09 (dd, $J = 13.9$ and 7.9 Hz, 1H, H9a), 2.96-2.85 (m, 1H, H9b), 2.76-2.61 (m, 2H, 2×H15), 0.25 (s, 9H, 9×H18). **¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆)** δ 145.6 (C_q, C_{ar}), 137.2 (C_q, C_{ar}), 136.9 (CH, C16), 134.8 (C_q, C_{ar}), 133.2 (CH, C_{ar}), 129.9 (CH, C_{ar}), 129.7 (CH, C_{ar}), 128.0 (CH, C_{ar}), 127.8 (C_q, C_{ar}), 124.1 (C_q, C_{ar}), 122.2 (CH, C_{ar}), 120.1 (CH, C_{ar}), 119.0 (CH, C_{ar}), 117.4 (CH₂, C17), 115.6 (CH, C_{ar}), 110.0 (C_q, C_{ar}), 105.0 (C_q, C_{ar}), 100.3 (C_q, C_{ar}), 62.0 (CH, C14b), 58.1 (CH₂, C8), 48.0 (CH₂, C15), 21.5 (CH₂, C9), 0.3 (CH₃, 3×C18). **HRMS (ESI)** calcd for C₂₅H₂₉N₂Si [M+H]⁺ 385.2100, found 385.2109.

5-allyl-6-(pyridin-3-yl)-8,9,14b-tetrahydroindolo[2',3':3,4]pyrido[2,1-a]isoquinoline (38g)



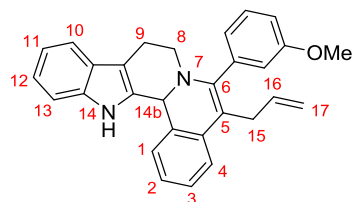
38g was prepared according to the general procedure (9) from *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)prop-2-en-1-amine **2a** (22 mg, 0.12 mmol), 2-(pyridin-3-ylethynyl)benzaldehyde **39d** (22.4 mg, 0.10 mmol), PPh₃AuNTf₂ (3.7 mg, 0.005 mmol), 4 Å Molecular sieves (100 mg) in DCE (1.5 mL). **38g** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 10/90 to 30/70) as a yellow powder (24 mg, 0.062 mmol, 62 %) which crystallized upon evaporation of EtOH solution. *R_f* = 0.23 (EtOAc/Heptane, 10/90). **IR (neat)** ν_{max} 3065, 2922, 1574, 1545, 1498, 1329, 1290, 1222, 1155, 1120, 941, 817, 772, 740, 711 cm⁻¹. **¹H NMR (300 MHz, C₆D₆)** δ 9.00 (dd, $J = 2.3$ and 0.6 Hz, 1H, H_{ar}), 8.52 (dd, $J = 4.9$ and 1.7 Hz, 3H, 3×H_{ar}), 7.57-7.53 (m, 2H, 2×H_{ar}), 7.35-7.18 (m, 4H, 4×H_{ar}), 7.14-7.05 (m, 2H, 2×H_{ar}), 7.03 (s, 1H, H14), 6.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.75 (ddd, $J = 7.8, 4.8$ and 0.7 Hz, 1H, H_{ar}), 5.80 (ddt, $J = 17.2, 10.1$ and 5.5 Hz, 1H, H16), 5.15 (s, 1H, H14b), 5.03-4.92 (m, 2H, 2×H17), 3.30-3.14 (m, 2H, 2×H15), 2.87-2.78 (m, 1H, H8a), 2.62-2.54 (m, 1H, H8b), 2.50-2.41 (m, 1H, H9a), 2.35-2.27 (m, 1H, H9b). **¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆)** δ 152.3 (CH, C_{ar}), 150.3 (CH, C_{ar}), 144.3 (C_q, C_{ar}), 138.0 (CH, C_{ar}), 137.8 (CH, C16), 137.1 (C_q, C_{ar}), 135.1 (C_q, C_{ar}), 133.1 (C_q, C_{ar}), 131.5 (C_q, C_{ar}), 131.1 (C_q, C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 127.2 (CH, C_{ar}), 125.8 (CH, C_{ar}), 123.4 (CH, 2×C_{ar}), 122.5 (CH, C_{ar}), 120.3 (CH, C_{ar}), 119.1 (CH, C_{ar}), 116.7 (C_q, C_{ar}), 116.1 (CH₂, C17), 111.7 (CH, C_{ar}), 109.7 (C_q, C_{ar}), 57.3 (CH, C14b), 42.7 (CH₂, C8), 33.1 (CH₂, C15), 22.4 (CH₂, C9). **HRMS (ESI)** calcd for C₂₇H₂₄N₃ [M+H]⁺ 390.1970, found 390.1967.

Methyl 4-(5-allyl-8,9,14,14b-tetrahydroindolo[2',3':3,4]pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-6-yl) benzoate (38h)



38h was prepared according to the general procedure (9) from *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)prop-2-en-1-amine **2a** (30 mg, 0.150 mmol), methyl 4-((2-formylphenyl)ethynyl)benzoate **39e** (79 mg, 0.300 mmol), (PhO)₂PO(O)H (1.9 mg, 0.007 mmol), PPh₃AuNTf₂ (5.5 mg, 0.007 mmol), 4 Å Molecular sieves (100 mg) in DCE (1.5 mL). **38h** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 2/98 to 20/80) as a brown amorphous solid (63 mg, 0.141 mmol, 94%). *R_f* = 0.24 (EtOAc/Heptane, 10/90). IR (neat) ν_{max} 3400, 2953, 2842, 1723, 1603, 1451, 1435, 1270, 1175, 1104, 1018, 913, 866, 764, 744 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (dd, *J* = 8.3 and 1.5 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 7.76 (s, 1H, H₁₄), 7.53 (dd, *J* = 8.3 and 1.7 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 7.48 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.34 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.30-7.25 (m, 2H, 2×H_{ar}), 7.22-7.07 (m, 4H, 4×H_{ar}), 5.73 (ddt, *J* = 16.9, 10.4 and 5.6 Hz, 1H, H₁₆), 5.59 (s, 1H, H_{14b}), 4.90-4.82 (m, 2H, 2×H₁₇), 3.93 (s, 3H, OMe), 3.21-2.96 (m, 4H, H_{8a}, 2×H₁₅ and H_{8b}), 2.62 (td, *J* = 5.8 and 1.1 Hz, 2H, 2×H₉). ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 166.8 (C_q, C_{ar}), 146.4 (C_q, C_{ar}), 142.2 (C_q, C_{ar}), 138.1 (CH, C₁₆), 137.1 (C_q, C_{ar}), 135.3 (C_q, C_{ar}), 131.7 (C_q, C_{ar}), 131.2 (CH, 2×C_{ar}), 131.0 (C_q, C_{ar}), 130.9 (C_q, C_{ar}), 130.1 (CH, 2×C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 127.0 (CH, C_{ar}), 125.8 (CH, C_{ar}), 123.4 (CH, C_{ar}), 122.4 (CH, C_{ar}), 120.3 (CH, C_{ar}), 119.1 (CH, C_{ar}), 115.9 (CH₂, C₁₇), 115.6 (C_q, C_{ar}), 111.7 (CH, C_{ar}), 109.7 (C_q, C_{ar}), 57.5 (CH, C_{14b}), 52.0 (CH₃, OMe), 43.1 (CH₂, C₈), 33.3 (CH₂, C₁₅), 22.4 (CH₂, C₉). HRMS (ESI) calcd for C₃₀H₂₇N₂O₂ [M+H]⁺ 447.2073, found 447.2087.

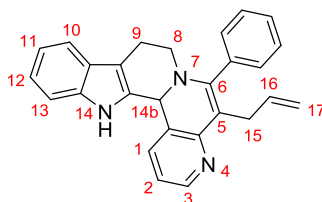
5-allyl-6-(3-methoxyphenyl)-8,9,14,14b-tetrahydroindolo[2',3':3,4]pyrido[2,1-*a*] isoquinoline (38i)



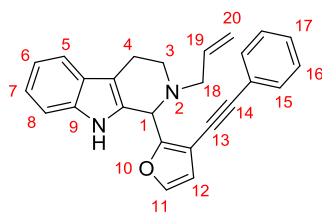
38i was prepared according to the general procedure (9) from *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)prop-2-en-1-amine **2a** (48 mg, 0.24 mmol), 2-((3-methoxyphenyl)ethynyl)benzaldehyde **39f** (47.2 mg, 0.20 mmol), PPh₃AuNTf₂ (7.4 mg, 0.01 mmol), 4 Å molecular sieves (200 mg) in DCE (2 mL). **38i** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 2/98 to 20/80) as a brown solid (63 mg, 0.15 mmol, 75%). *R_f* = 0.21 (EtOAc/Heptane, 10/90). IR (neat) ν_{max} 3403, 3056, 2931, 2836, 1636,

1593, 1578, 1555, 1505, 1486, 1450, 1429, 1369, 1317, 1286, 1215, 1162, 1044, 913, 763, 744 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (s, 1H, H14), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.35-7.26 (m, 4H, $4\times\text{H}_{\text{ar}}$), 7.21-7.19 (m, 2H, $2\times\text{H}_{\text{ar}}$), 7.17-7.08 (m, 2H, $2\times\text{H}_{\text{ar}}$), 7.03-6.99 (m, 2H, $2\times\text{H}_{\text{ar}}$), 6.93-6.89 (m, 1H, H_{ar}), 5.76 (ddt, J = 17.7, 9.6 and 5.5 Hz, 1H, H16), 5.59 (s, 1H, H14b), 4.92-4.85 (m, 2H, $2\times\text{H}_{17}$), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.28-3.17 (m, 1H, H8a), 3.14-3.01 (m, 3H, $2\times\text{H}_{15}$ and H8b), 2.75-2.60 (m, 2H, $2\times\text{H}_9$). ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 160.5 (C_{q} , C_{ar}), 147.5 (C_{q} , C_{ar}), 139.1 (C_{q} , C_{ar}), 138.6 (CH, C16), 137.1 (C_{q} , C_{ar}), 135.7 (C_{q} , C_{ar}), 132.0 (C_{q} , C_{ar}), 130.7 (C_{q} , C_{ar}), 129.7 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.3 (C_{q} , C_{ar}), 128.2 (CH, C_{ar}), 126.6 (CH, C_{ar}), 125.7 (CH, C_{ar}), 123.6 (CH, C_{ar}), 123.3 (CH, C_{ar}), 122.3 (CH, C_{ar}), 120.2 (CH, C_{ar}), 119.0 (CH, C_{ar}), 116.4 (CH, C_{ar}), 115.7 (CH_2 , C17), 115.1 (CH, C_{ar}), 114.4 (C_{q} , C_{ar}), 111.7 (CH, C_{ar}), 109.8 (C_{q} , C_{ar}), 57.6 (CH, C14b), 55.2 (CH_3 , OMe), 43.2 (CH_2 , C8), 33.5 (CH_2 , C15), 22.6 (CH_2 , C9). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419.2123, found 419.2133.

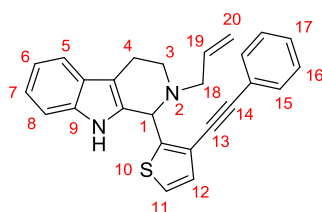
5-allyl-6-phenyl-8,9,14,14b-tetrahydroindolo[2',3':3,4]pyrido[2,1-f][1,6]naphthyridine (38j)



38j was prepared according to the general procedure (9) from *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)prop-2-en-1-amine **2a** (22 mg, 0.12 mmol), 2-(phenylethynyl)nicotinaldehyde **39g** (22.4 mg, 0.10 mmol), $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ (3.7 mg, 0.005 mmol), 4 Å Molecular sieves (100 mg) in DCE (1.5 mL). **38j** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 15/85) as an orange solid (28 mg, 0.072 mmol, 72%). R_f = 0.24 (EtOAc/Heptane, 15/85). IR (neat) ν_{max} 3391, 3057, 2922, 1636, 1595, 1579, 1559, 1429, 1329, 1295, 1222, 1161, 1106, 1039, 910, 812, 770, 745, 702 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 8.54 (dd, J = 4.7 and 1.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.54-7.47 (m, 3H, $3\times\text{H}_{\text{ar}}$), 7.32-7.17 (m, 3H, $3\times\text{H}_{\text{ar}}$), 7.15-7.09 (m, 3H, H14 and $2\times\text{H}_{\text{ar}}$), 6.90 (td, J = 7.3 and 1.1 Hz, 1H, H_{ar}), 6.66 (dd, J = 7.5 and 4.7 Hz, 1H, H_{ar}), 6.35 (ddt, J = 17.1, 10.1 and 6.1 Hz, 1H, H16), 5.20 (s, 1H, H14b), 5.13-5.05 (m, 1H, H17a), 5.01-4.96 (m, 1H, H17b), 4.11-4.03 (m, 1H, H15a), 3.66-3.58 (m, 1H, H15b), 2.91-2.82 (m, 1H, H8a), 2.72 (dt, J = 12.8 and 4.5 Hz, 1H, H8b), 2.55-2.45 (m, 1H, H9a), 2.36 (dt, J = 15.4 and 4.3 Hz, 1H, H9b). ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 154.6 (C_{q} , C_{ar}), 151.0 (C_{q} , C_{ar}), 148.8 (CH, C16), 139.4 (CH, C_{ar}), 137.3 (C_{q} , C_{ar}), 137.2 (C_{q} , C_{ar}), 132.4 (CH, C_{ar}), 131.2 (CH, $2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 130.9 (C_{q} , C_{ar}), 129.2 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, $2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 128.2 (C_{q} , C_{ar}), 124.9 (C_{q} , C_{ar}), 122.6 (CH, C_{ar}), 121.2 (CH, C_{ar}), 120.3 (CH, C_{ar}), 119.1 (CH, C_{ar}), 118.0 (C_{q} , C_{ar}), 114.5 (CH_2 , C17), 111.7 (CH, C_{ar}), 110.1 (C_{q} , C_{ar}), 56.9 (CH, C14b), 43.0 (CH_2 , C8), 32.4 (CH_2 , C15), 22.4 (CH_2 , C9). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.1970, found 390.1983.

2-allyl-1-(3-(phenylethynyl)furan-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indole (37b)

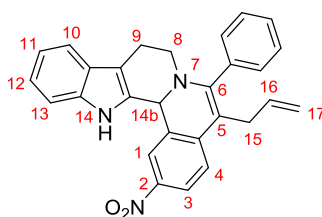
37b was prepared according to the general procedure (9) from *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)prop-2-en-1-amine **2a** (22 mg, 0.12 mmol), 3-(phenylethynyl)furan-2-carbaldehyde **39h** (19.6 mg, 0.10 mmol), $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ (3.7 mg, 0.005 mmol), 4 Å molecular sieves (100 mg) in DCE (1.5 mL). **37b** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 15/85) as a colorless oil (24 mg, 0.063 mmol, 63 %). $R_f = 0.18$ (EtOAc/Heptane, 10/90). IR (neat) ν_{max} 3406, 3061, 2914, 2843, 2226, 1599, 1488, 1451, 1325, 1302, 1158, 1070, 1058, 1011, 923, 893, 756, 745, 691 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.59-7.56 (m, 1H, H_{ar}), 7.23-7.17 (m, 4H, $4\times\text{H}_{\text{ar}}$), 6.98-6.92 (m, 4H, $4\times\text{H}_{\text{ar}}$), 6.82 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.64 (s, 1H, H_9), 6.28 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.02 (ddt, $J = 17.3$, 10.1 and 6.1 Hz, 1H, H_{19}), 5.26-5.18 (m, 2H, $\text{H}_{20\text{a}}$ and H_{11}), 5.13-5.08 (m, 1H, $\text{H}_{20\text{b}}$), 3.37-3.21 (m, 3H, $2\times\text{H}_{18}$ and $\text{H}_{3\text{a}}$), 2.86-2.68 (m, 3H, $\text{H}_{3\text{b}}$ and $2\times\text{H}_4$). ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 158.0 (C_q , C_{ar}), 141.6 (CH, C_{ar}), 137.2 (C_q , C_{ar}), 137.0 (CH, C_{19}), 132.1 (C_q , C_{ar}), 132.1 (CH, $2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 131.1 (C_q , C_{ar}), 128.9 (CH, $2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 124.0 (C_q , C_{ar}), 122.3 (CH, C_{ar}), 120.0 (CH, C_{ar}), 119.2 (CH, C_{ar}), 117.7 (CH_2 , C_{20}), 113.7 (CH, C_{ar}), 111.8 (CH, C_{ar}), 111.0 (C_q , C_{ar}), 107.8 (C_q , C_{ar}), 93.8 (C_q , C), 81.6 (C_q , C), 57.7 (CH_2 , C_{18}), 55.3 (CH, C_1), 47.1 (CH_2 , C_3), 21.0 (CH_2 , C_4). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379.1810, found 379.1804.

2-allyl-1-(3-(phenylethynyl)thiophen-2-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indole (37c)

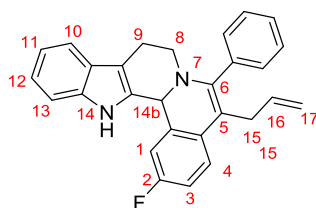
37c was prepared according to the general procedure (9) from *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)prop-2-en-1-amine **2a** (22 mg, 0.12 mmol), 3-(phenylethynyl)thiophene-2-carbaldehyde **39i** (21.2 mg, 0.10 mmol), $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ (3.7 mg, 0.005 mmol), 4 Å molecular sieves (100 mg) in DCE (1.5 mL). **37c** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 5/95) as a colorless oil (38 mg, 0.096 mmol, 96 %). $R_f = 0.25$ (EtOAc/Heptane, 7/93). IR (neat) ν_{max} 3429, 3055, 2909, 2805, 2279, 2203, 1642, 1597, 1488, 1443, 1372, 1318, 1300, 1271, 1185, 1162, 1140, 1116, 1012, 993, 921, 813, 755, 745, 690 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.57-7.50 (m, 3H, $3\times\text{H}_{\text{ar}}$), 7.40 (s, 1H, H_9), 7.20-7.11 (m, 2H, $2\times\text{H}_{\text{ar}}$), 7.02-6.97 (m, 4H, $4\times\text{H}_{\text{ar}}$), 6.79 (dd, $J = 7.0$ and 2.1 Hz, 1H, H_{ar}), 6.66 (d, $J = 5.3$

Hz, 1H, H_{ar}), 5.96 (dddd, $J = 17.2, 10.2, 7.3$ and 5.0 Hz, 1H, H₁₉), 5.37 (s, 1H, H₁), 5.18 (dd, $J = 17.1$ and 1.5 Hz, 1H, H_{20a}), 5.08 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, H_{20b}), 3.49-3.42 (m, 1H, H_{18a}), 3.28-3.21 (m, 1H, H_{18b}), 3.06 (dd, $J = 14.1$ and 7.3 Hz, 1H, H_{3a}), 2.98-2.88 (m, 1H, H_{4a}), 2.71-2.63 (m, 1H, H_{4b}), 2.60-2.52 (m, 1H, H_{3b}). **¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆)** δ 151.8 (C_q, C_{ar}), 137.3 (C_q, C_{ar}), 136.4 (CH, C₁₉), 134.7 (C_q, C_{ar}), 132.1 (CH, 2×C_{ar}), 129.6 (CH, C_{ar}), 129.2 (CH, 2×C_{ar}), 129.1 (CH, C_{ar}), 127.9 (C_q, C_{ar}), 126.2 (CH, C_{ar}), 123.8 (C_q, C_{ar}), 122.5 (CH, C_{ar}), 121.2 (C_q, C_{ar}), 120.2 (CH, C_{ar}), 119.2 (CH, C_{ar}), 117.8 (CH₂, C₂₀), 111.8 (CH, C_{ar}), 109.6 (C_q, C_{ar}), 94.0 (C_q, C), 85.0 (C_q, C), 58.9 (CH, C₁), 58.3 (CH₂, C₁₈), 48.9 (CH₂, C₃), 22.1 (CH₂, C₄). **HRMS (ESI)** calcd for C₂₆H₂₃N₂S [M+H]⁺ 395.1582, found 395.1600.

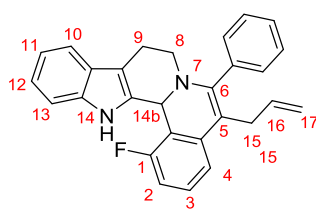
5-allyl-2-nitro-6-phenyl-8,9,14,14b-tetrahydroindolo[2',3':3,4]pyrido[2,1-*a*]isoquinoline (38m)



38m was prepared according to the general procedure (9) from *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)prop-2-en-1-amine **2a** (22 mg, 0.12 mmol), 5-nitro-2-(phenylethynyl)benzaldehyde **39j** (25 mg, 0.10 mmol), PPh₃AuNTf₂ (3.4 mg, 0.005 mmol), 4 Å molecular sieves (100 mg) in DCE (1.5 mL). **38m** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 2/98 to 20/80) as a brown solid (30 mg, 0.069 mmol, 69 %). $R_f = 0.18$ (EtOAc/Heptane, 10/90). **IR (neat)** ν_{\max} 3393, 2926, 2855, 2262, 1598, 1538, 1503, 1446, 1324, 1278, 1199, 1172, 1134, 1090, 1037, 910, 834, 745, 710 cm⁻¹. **¹H NMR (300 MHz, C₆D₆)** δ 8.03 (dd, $J = 8.7$ and 2.4 Hz, 1H, H_{ar}), 7.92 (dd, $J = 2.4$ and 0.8 Hz, 1H, H_{ar}), 7.52-7.49 (m, 1H, H_{ar}), 7.30-7.21 (m, 4H, H₁₄ and 3×H_{ar}), 7.19-7.11 (m, 4H, 4×H_{ar}), 7.08-7.05 (m, 1H, H_{ar}), 6.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_{ar}), 5.64 (ddt, $J = 16.9, 10.4$ and 5.4 Hz, 1H, H₁₆), 5.13 (s, 1H, H_{14b}), 4.92-4.84 (m, 2H, 2×H₁₇), 3.12-2.94 (m, 2H, 2×H₁₅), 2.91-2.85 (m, 1H, H_{8a}), 2.72-2.63 (m, 1H, H_{8b}), 2.38 (td, $J = 6.0$ and 1.3 Hz, 2H, 2×H₉). **¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆)** δ 151.8 (C_q, C_{ar}), 146.2 (C_q, C_{ar}), 141.8 (C_q, C_{ar}), 137.4 (CH, C₁₆), 137.2 (C_q, C_{ar}), 136.4 (C_q, C_{ar}), 130.5 (CH, 2×C_{ar}), 130.3 (C_q, C_{ar}), 129.9 (C_q, C_{ar}), 129.5 (CH, C_{ar}), 128.9 (CH, 2×C_{ar}), 125.0 (C_q, C_{ar}), 124.1 (CH, C_{ar}), 122.9 (CH, C_{ar}), 122.5 (CH, C_{ar}), 121.1 (CH, C_{ar}), 120.5 (CH, C_{ar}), 118.9 (CH, C_{ar}), 115.9 (CH₂, C₁₇), 112.1 (CH, C_{ar}), 111.2 (C_q, C_{ar}), 109.9 (C_q, C_{ar}), 57.5 (CH, C_{14b}), 44.4 (CH₂, C₈), 32.9 (CH₂, C₁₅), 22.2 (CH₂, C₉). **HRMS (ESI)** calcd for C₂₈H₂₄N₃O₂ [M+H]⁺ 434.1869, found 434.1902.

5-allyl-2-fluoro-6-phenyl-8,9,14,14b-tetrahydroindolo[2',3':3,4]pyrido[2,1-*a*]isoquinoline (**38n**)

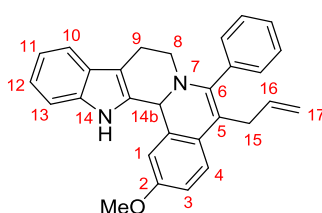
38n was prepared according to the general procedure (9) from *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)prop-2-en-1-amine **2a** (22 mg, 0.12 mmol), 5-fluoro-2-(phenylethynyl)benzaldehyde **39k** (22.4 mg, 0.10 mmol), PPh₃AuNTf₂ (3.7 mg, 0.005 mmol), 4 Å molecular sieves (100 mg) in DCE (1.5 mL). **38n** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 0/100 to 15/85) as a brown foam (30 mg, 0.076 mmol, 76%). *R_f* = 0.25 (EtOAc/Heptane, 5/95). IR (neat) ν_{max} 3055, 2920, 2849, 1607, 1595, 1457, 1435, 1344, 1238, 1123, 1039, 1026, 909, 723, 695 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H, H₁₄), 7.51-7.45 (m, 3H, 3×H_{ar}), 7.40-7.36 (m, 4H, 4×H_{ar}), 7.23-7.09 (m, 3H, 3×H_{ar}), 7.01-6.90 (m, 2H, 2×H_{ar}), 5.74 (ddt, *J* = 17.9, 9.5 and 5.6 Hz, 1H, H₁₆), 5.49 (s, 1H, H_{14b}), 4.94-4.88 (m, 2H, 2×H₁₇), 3.23-3.06 (m, 3H, 2×H₁₅ and H_{8a}), 2.97 (dt, *J* = 13.2 and 5.7 Hz, 1H, H_{8b}), 2.67-2.62 (m, 2H, 2×H₉). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 161.9 (d, *J* = 245.4 Hz, C_q, C_{ar}), 146.2 (C_q, C_{ar}), 137.7 (CH, C₁₆), 136.7 (C_q, C_{ar}), 136.3 (C_q, C_{ar}), 131.8 (d, *J* = 5.5 Hz, C_q, C_{ar}), 131.4 (C_q, C_{ar}), 131.0 (C_q, C_{ar}), 130.5 (CH, 2×C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 128.3 (CH, 2×C_{ar}), 127.6 (C_q, C_{ar}), 124.2 (d, *J* = 7.7 Hz, CH, C_{ar}), 122.2 (CH, C_{ar}), 119.8 (CH, C_{ar}), 118.5 (CH, C_{ar}), 115.6 (CH₂, C₁₇), 114.5 (d, *J* = 21.4 Hz, CH, C_{ar}), 112.2 (d, *J* = 22.5 Hz, CH, C_{ar}), 112.2 (C_q, C_{ar}), 111.3 (CH, C_{ar}), 109.7 (C_q, C_{ar}), 57.0 (CH, C_{14b}), 43.4 (CH₂, C₈), 32.9 (CH₂, C₁₅), 21.9 (CH₂, C₉). HRMS (ESI) calcd for C₂₈H₂₄FN₂ [M+H]⁺ 407.1924, found 407.1935.

5-allyl-1-fluoro-6-phenyl-8,9,14,14b-tetrahydroindolo[2',3':3,4]pyrido[2,1-*a*]isoquinoline (**38o**)

38o was prepared according to the general procedure (9) from *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)prop-2-en-1-amine **2a** (22 mg, 0.12 mmol), 2-fluoro-6-(phenylethynyl)benzaldehyde **39l** (22.4 mg, 0.10 mmol), PPh₃AuNTf₂ (3.7 mg, 0.005 mmol), 4 Å molecular sieves (100 mg) in DCE (1.5 mL). **38o** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 0/100 to 15/85) as a brown foam (36 mg, 0.0089 mmol, 89 %). *R_f* = 0.24 (EtOAc/Heptane, 5/95). IR (neat) ν_{max} 2923, 2849, 1607, 1595, 1472, 1457, 1435, 1344, 1292, 1238, 1175, 1123, 909, 740, 723, 695 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 7.51 (ddd, *J* = 7.0, 1.7 and 0.2 Hz, 1H, H_{ar}), 7.43 (s, 1H, H₁₄), 7.21-7.17 (m, 1H, H_{ar}), 7.15-7.11 (m, 3H, 3×H_{ar}), 7.08-7.04 (m, 3H, 3×H_{ar}), 6.99-6.91 (m, 1H, H_{ar}), 6.85 (dd, *J* = 7.9 and 1.1 Hz, 1H,

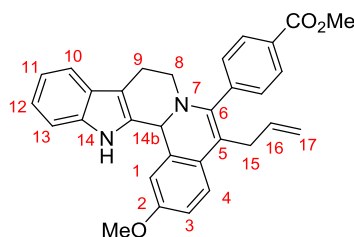
H_{ar}), 6.80-6.70 (m, 2H, 2×H_{ar}), 6.23 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H14b), 5.59 (ddt, J = 17.2, 10.1 and 5.2 Hz, 1H, H16), 4.87-4.76 (m, 2H, 2×H17), 3.37-3.26 (m, 1H, H8a), 2.87-2.63 (m, 4H, H8b, 2×H15, H9a), 2.15-2.04 (m, 1H, H9b). **¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆)** δ 159.8 (d, J = 241.0 Hz, C_q, C_{ar}), 148.3 (C_q, C_{ar}), 137.6 (CH, C16), 137.4 (d, J = 4.4 Hz, C_q, C_{ar}), 137.1 (C_q, 2×C_{ar}), 136.6 (C_q, C_{ar}), 133.2 (C_q, C_{ar}), 129.9 (d, J = 8.8 Hz, CH, C_{ar}), 129.7 (CH, 2×C_{ar}), 128.7 (CH, 2×C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 122.4 (CH, C_{ar}), 120.3 (CH, C_{ar}), 118.5 (CH, C_{ar}), 118.4 (d, J = 2.2 Hz, CH, C_{ar}), 115.4 (C_q, C_{ar}), 115.2 (CH₂, C17), 112.1 (CH, C_{ar}), 111.9 (CH, C_{ar}), 109.1 (C_q, C_{ar}), 105.0 (d, J = 3.3 Hz, CH, C_{ar}), 52.9 (d, J = 4.9 Hz, CH, C14b), 47.5 (CH₂, C8), 33.1 (CH₂, C15), 21.7 (CH₂, C9). **HRMS (ESI)** calcd for C₂₈H₂₄FN₂ [M+H]⁺ 407.1924, found 407.1954.

5-allyl-2-methoxy-6-phenyl-8,9,14,14b-tetrahydroindolo[2',3':3,4]pyrido[2,1-*a*]isoquinoline (38p)



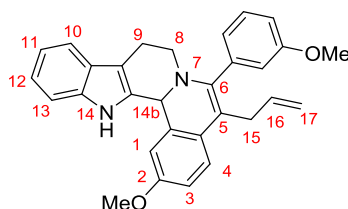
38p was prepared according to the general procedure (9) from *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)prop-2-en-1-amine **2a** (22 mg, 0.12 mmol), 5-methoxy-2-(phenylethynyl)benzaldehyde **39m** (23.6 mg, 0.10 mmol), PPh₃AuNTf₂ (3.7 mg, 0.005 mmol), 4 Å molecular sieves (100 mg) in DCE (1.5 mL). **38p** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 2/98 to 20/80) as a brown solid (32 mg, 0.077 mmol, 77%). R_f = 0.19 (EtOAc/Heptane, 10/90). **IR (neat)** ν_{\max} 3399, 2926, 2835, 1636, 1608, 1596, 1562, 1489, 1444, 1369, 1287, 1272, 1226, 1171, 1120, 1031, 995, 912, 820, 774, 742, 704 cm⁻¹. **¹H NMR (300 MHz, C₆D₆)** δ 7.59 (dd, J = 8.3 and 1.5 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 7.53 (dd, J = 7.9 and 1.1 Hz, 1H, H_{ar}), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.28-7.19 (m, 5H, 5×H_{ar}), 7.04 (dd, J = 6.8 and 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 6.89 (s, 1H, H14), 6.82 (dd, J = 8.3 and 2.6 Hz, 1H, H_{ar}), 6.75 (dd, J = 2.6 and 0.4 Hz, 1H, H_{ar}), 5.92 (ddt, J = 17.2, 10.2 and 5.5 Hz, 1H, H16), 5.27 (s, 1H, H14b), 5.12-4.99 (m, 2H, 2×H17), 3.47-3.29 (m, 2H, 2×H15), 3.32 (s, 3H, OMe), 3.07-2.98 (m, 1H, H8a), 2.81 (dt, J = 12.8 and 5.3 Hz, 1H, H8b), 2.60-2.50 (m, 1H, H9a), 2.42 (td, J = 15.4 and 4.5 Hz, 1H, H9b). **¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆)** δ 159.6 (C_q, C_{ar}), 146.5 (C_q, C_{ar}), 138.7 (CH, C16), 138.0 (C_q, C_{ar}), 137.1 (C_q, C_{ar}), 132.8 (C_q, C_{ar}), 132.0 (C_q, C_{ar}), 131.2 (CH, 2×C_{ar}), 129.7 (C_q, C_{ar}), 128.8 (C_q, C_{ar}), 128.7 (CH, 2×C_{ar}), 124.6 (CH, C_{ar}), 122.3 (CH, C_{ar}), 120.2 (CH, C_{ar}), 119.0 (CH, C_{ar}), 115.7 (CH₂, C17), 114.7 (C_q, C_{ar}), 112.9 (CH, C_{ar}), 112.4 (CH, C_{ar}), 111.7 (CH, C_{ar}), 109.9 (C_q, C_{ar}), 57.6 (CH, C14b), 55.3 (CH₃, OMe), 43.1 (CH₂, C8), 33.6 (CH₂, C15), 22.5 (CH₂, C9). **HRMS (ESI)** calcd for C₂₉H₂₇N₂O [M+H]⁺ 419.2123, found 419.2133.

methyl 4-(5-allyl-2-methoxy-8,9,14,14b-tetrahydroindolo[2',3':3,4]pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-6-yl)benzoate (38q)



38q was prepared according to the general procedure (9) from *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)prop-2-en-1-amine **2a** (22 mg, 0.12 mmol), methyl 4-((2-formyl-4-methoxyphenyl)ethynyl)benzoate **39n** (29.4 mg, 0.10 mmol), $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ (3.7 mg, 0.005 mmol), 4 Å molecular sieves (100 mg) in DCE (1.5 mL). **38q** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 5/95 to 30/70) as an orange solid (46 mg, 0.097 mmol, 97 %). R_f = 0.20 (EtOAc/Heptane, 10/90). IR (neat) ν_{max} 2975, 2923, 2874, 1729, 1478, 1357, 1325, 1285, 1211, 1102, 995, 974, 774, 723 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 8.15 (dd, J = 8.3 and 1.5 Hz, 2H, $2\times\text{H}_{\text{ar}}$), 7.53 (dd, J = 8.3 and 1.7 Hz, 3H, $3\times\text{H}_{\text{ar}}$), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.28-7.18 (m, 2H, $2\times\text{H}_{\text{ar}}$), 7.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.00 (s, 1H, H14), 6.79 (dd, J = 8.5 and 2.8 Hz, 1H, H_{ar}), 6.74 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H_{ar}), 5.86 (ddt, J = 17.2, 10.1 and 5.5 Hz, 1H, H16), 5.20 (s, 1H, H14b), 5.09-4.97 (m, 2H, $2\times\text{H}_{17}$), 3.51 (s, 3H, OMe), 3.37-3.20 (m, 5H, H15a, OMe and H15b), 2.97-2.88 (m, 1H, H8a), 2.72-2.64 (m, 1H, H8b), 2.59-2.49 (m, 1H, H9a), 2.37 (dt, J = 15.4 and 4.1 Hz, 1H, H9b). ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 166.9 (C_{q} , C_{ar}), 159.9 (C_{q} , C_{ar}), 144.5 (C_{q} , C_{ar}), 142.5 (C_{q} , C_{ar}), 138.4 (CH, C16), 137.1 (C_{q} , C_{ar}), 133.1 (C_{q} , C_{ar}), 131.3 (C_{q} , C_{ar}), 131.2 (CH, $2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 130.8 (C_{q} , C_{ar}), 130.1 (CH, $2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 124.9 (CH, C_{ar}), 122.4 (CH, C_{ar}), 120.3 (CH, C_{ar}), 119.1 (CH, C_{ar}), 116.3 (C_{q} , C_{ar}), 116.0 (CH₂, C17), 112.9 (CH, C_{ar}), 112.5 (CH, C_{ar}), 111.7 (CH, C_{ar}), 109.9 (C_{q} , C_{ar}), 57.4 (CH, C14b), 55.3 (CH₃, OMe), 52.0 (CH₃, OMe), 43.0 (CH₂, C8), 33.5 (CH₂, C15), 22.5 (CH₂, C9). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 477.2178, found 477.2173.

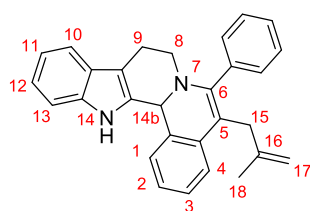
5-allyl-2-methoxy-6-(3-methoxyphenyl)-8,9,14,14b-tetrahydroindolo[2',3':3,4]pyrido[2,1-*a*]isoquinoline (38r)



38r was prepared according to the general procedure (9) from *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)prop-2-en-1-amine **2a** (22 mg, 0.12 mmol), 5-methoxy-2-((3-methoxyphenyl)ethynyl) benzaldehyde **39o** (26.6 mg, 0.10 mmol), $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ (3.7 mg, 0.005 mmol), 4 Å molecular sieves (100 mg) in DCE (1.5 mL). **38r**

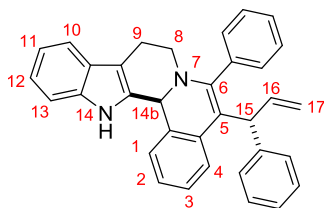
was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 3/97 to 25/75) as a yellow solid (15 mg, 0.033 mmol, 33%). R_f = 0.31 (EtOAc/Heptane, 15/85). IR (neat) ν_{\max} 3400, 3056, 3000, 2927, 2835, 1595, 1578, 1489, 1463, 1450, 1430, 1370, 1342, 1235, 1212, 1169, 1041, 915, 822, 791, 742 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.53 (dd, J = 8.3 and 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.37-7.34 (m, 2H, $2\times\text{H}_{\text{ar}}$), 7.28-7.21 (m, 3H, $3\times\text{H}_{\text{ar}}$), 7.19-7.16 (m, 1H, H_{ar}), 7.05 (dd, J = 7.2 and 1.9 Hz, 1H, H_{ar}), 6.92 (s, 1H, H_{14}), 6.86-6.80 (m, 2H, $2\times\text{H}_{\text{ar}}$), 6.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H_{ar}), 5.95 (ddt, J = 17.2, 10.1 and 5.5 Hz, 1H, H_{16}), 5.27 (s, 1H, $\text{H}_{14\text{b}}$), 5.16-5.00 (m, 2H, $2\times\text{H}_{17}$), 3.55-3.35 (m, 2H, $2\times\text{H}_{15}$), 3.34 (s, 3H, OMe), 3.31 (s, 3H, OMe), 3.11-3.02 (m, 1H, $\text{H}_{8\text{a}}$), 2.91-2.83 (m, 1H, $\text{H}_{8\text{b}}$), 2.65-2.55 (m, 1H, $\text{H}_{9\text{a}}$), 2.46 (dt, J = 15.1 and 4.1 Hz, 1H, $\text{H}_{9\text{b}}$). ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 160.5 (C_{q} , C_{ar}), 159.6 (C_{q} , C_{ar}), 145.5 (C_{q} , C_{ar}), 139.4 (C_{q} , C_{ar}), 138.9 (CH, C_{16}), 137.1 (C_{q} , C_{ar}), 132.9 (C_{q} , C_{ar}), 131.9 (C_{q} , C_{ar}), 129.7 (CH, C_{ar}), 128.2 (C_{q} , C_{ar}), 124.7 (CH, C_{ar}), 123.7 (CH, C_{ar}), 122.3 (CH, C_{ar}), 120.2 (CH, C_{ar}), 119.1 (CH, C_{ar}), 116.4 (CH, C_{ar}), 115.8 (CH_2 , C_{17}), 115.7 (C_{q} , C_{ar}), 115.0 (CH, C_{ar}), 114.9 (C_{q} , C_{ar}), 112.9 (CH, C_{ar}), 112.4 (CH, C_{ar}), 111.7 (CH, C_{ar}), 109.9 (C_{q} , C_{ar}), 57.5 (CH, $\text{C}_{14\text{b}}$), 55.3 (CH_3 , OMe), 55.2 (CH_3 , OMe), 43.1 (CH_2 , C_8), 33.7 (CH_2 , C_{15}), 22.7 (CH_2 , C_9). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449.2229, found 449.2233.

5-(but-3-en-2-yl)-6-phenyl-8,9,14,14b-tetrahydroindolo[2',3':3,4]pyrido[2,1-*a*]isoquinoline (38s)



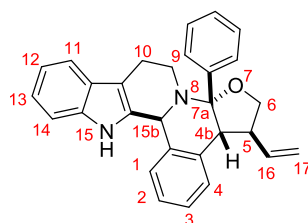
38s was prepared according to the general procedure (9) from *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)-2-methylprop-2-en-1-amine **2f** (26 mg, 0.12 mmol), 2-(phenylethynyl)benzaldehyde **39a** (20.5 mg, 0.10 mmol), $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ (3.7 mg, 0.005 mmol), 4 Å molecular sieves (100 mg) in DCE (1.5 mL). **38s** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 0/100 to 20/80) as a yellow amorphous solid (24 mg, 0.060 mmol, 60 %). R_f = 0.21 (EtOAc/Heptane, 5/95). IR (neat) ν_{\max} 3411, 3057, 2966, 2923, 2844, 1648, 1594, 1556, 1489, 1470, 1450, 1369, 1330, 1302, 1229, 1166, 1107, 1040, 890, 762, 743, 703 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.59-7.53 (m, 3H, $3\times\text{H}_{\text{ar}}$), 7.42 (dd, J = 7.7 and 0.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.32-7.18 (m, 5H, $5\times\text{H}_{\text{ar}}$), 7.14-7.06 (m, 4H, $4\times\text{H}_{\text{ar}}$), 6.95-6.90 (m, 2H, H_{ar} and H_{14}), 5.25 (s, 1H, $\text{H}_{14\text{b}}$), 4.93 (d, J = 1.1 Hz, 1H, $\text{H}_{17\text{a}}$), 4.83 (d, J = 1.1 Hz, 1H, $\text{H}_{17\text{b}}$), 3.34 (s, 2H, $2\times\text{H}_{15}$), 3.02-2.93 (m, 1H, $\text{H}_{8\text{a}}$), 2.81-2.73 (m, 1H, $\text{H}_{8\text{b}}$), 2.60-2.50 (m, 1H, $\text{H}_{9\text{a}}$), 2.40 (dt, J = 15.3 and 4.1 Hz, 1H, $\text{H}_{9\text{b}}$), 1.58 (s, 3H, $3\times\text{H}_{18}$). ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 147.8 (C_{q} , C), 145.2 (C_{q} , C), 137.8 (C_{q} , C), 137.1 (C_{q} , C), 135.8 (C_{q} , C), 131.9 (C_{q} , C), 131.2 (CH, $2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 130.7 (C_{q} , C), 128.9 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, $2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 128.1 (CH, C_{ar}), 127.9 (C_{q} , C), 126.7 (CH, C_{ar}), 125.7 (CH, C_{ar}), 123.3 (CH, C_{ar}), 122.3 (CH, C_{ar}), 120.2 (CH, C_{ar}), 119.1 (CH, C_{ar}), 114.9 (C_{q} , C), 112.0 (CH_2 , C_{17}), 111.6 (CH, C_{ar}), 109.8 (C_{q} , C_{ar}), 57.5 (CH, $\text{C}_{14\text{b}}$), 42.9 (CH_2 , C_8), 37.4 (CH_2 , C_{15}), 23.0 (CH_3 , C_{18}), 22.5 (CH_2 , C_9). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 403.2174, found 403.2194.

6-phenyl-5-(1-phenylallyl)-8,9,14,14b-tetrahydroindolo[2',3':3,4]pyrido[2,1- α]isoquinoline (38t)



38t was prepared according to the general procedure (9) from *N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)-3-phenylprop-2-en-1-amine **2e** (33 mg, 0.12 mmol), 2-(phenylethynyl)benzaldehyde **39a** (20.5 mg, 0.10 mmol), PPh₃AuNTf₂ (3.7 mg, 0.005 mmol), 4 Å molecular sieves (100 mg) in DCE (1.5 mL). **38t** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 0/100 to 20/80) as a yellow oil (41 mg, 0.088 mmol, 88%) which crystallized upon evaporation of EtOH solution. *R_f* = 0.19 (EtOAc/Heptane, 5/95). IR (neat) ν_{max} 3411, 3056, 2922, 1595, 1553, 1490, 1448, 1368, 1293, 1166, 1039, 992, 919, 741, 727, 703 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 7.74-7.71 (m, 2H, 2×H_{ar}), 7.64-7.56 (m, 3H, 3×H_{ar}), 7.33-7.19 (m, 5H, 5×H_{ar}), 7.14-7.00 (m, 5H, 5×H_{ar}), 6.98-6.88 (m, 4H, 3×H_{ar} and H14), 6.53 (ddd, *J* = 16.8, 10.0 and 8.2 Hz, 1H, H16), 5.24 (s, 1H, H14b), 5.06-4.93 (m, 3H, H15 and 2×H17), 3.15-3.06 (m, 1H, H8a), 2.91-2.84 (m, 1H, H8b), 2.67-2.56 (m, 1H, H9a), 2.45 (dt, *J* = 15.3 and 4.1 Hz, 1H, H9b). ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 148.7 (C_q, C_{ar}), 144.1 (C_q, C_{ar}), 140.5 (CH, C16), 137.8 (C_q, C_{ar}), 137.2 (C_q, C_{ar}), 134.0 (C_q, C_{ar}), 132.2 (C_q, C_{ar}), 131.7 (C_q, C_{ar}), 130.6 (CH, 2×C_{ar}), 129.3 (CH, C_{ar}), 129.1 (CH, 2×C_{ar}), 128.9 (CH, 3×C_{ar}), 127.4 (CH, C_{ar}), 126.9 (CH, C_{ar}), 126.8 (C_q, C_{ar}), 126.7 (CH, C_{ar}), 126.1 (CH, C_{ar}), 125.9 (CH, C_{ar}), 122.4 (CH, C_{ar}), 120.2 (CH, C_{ar}), 119.2 (CH, C_{ar}), 118.6 (C_q, C_{ar}), 117.3 (CH₂, C17), 111.6 (CH, C_{ar}), 109.8 (C_q, C_{ar}), 57.3 (CH, C14b), 51.0 (CH, C15), 42.9 (CH₂, C8), 22.6 (CH₂, C9). HRMS (ESI) calcd for C₃₄H₂₉N₂ [M+H]⁺ 465.2331, found 465.2350.

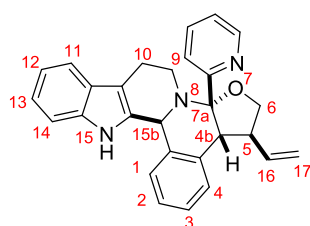
7a-phenyl-5-vinyl-4b,5,6,7a,9,10,15,15b-octahydrofuro[2,3-*c*]indolo[2',3':3,4]pyrido[2,1- α]isoquinoline (40a)



A mixture of 4-((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)amino)but-2-en-1-ol **2h** (34.5 mg, 0.150 mmol), 2-(phenylethynyl)benzaldehyde **39a** (62 mg, 0.300 mmol), (PhO)₂PO(O)H (1.9 mg, 0.007 mmol), PPh₃AuNTf₂ (5.5 mg, 0.007 mmol), 4 Å molecular sieves (100 mg) was stirred in DCE (1.5 mL) at 50 °C for 24 h. The crude mixture was then filtered on a silica pad (EtOAc) and concentrated under vacuum. **40a** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 0/100 to

20/80) as a yellow oil (50 mg, 0.120 mmol, 80 %). R_f = 0.26 (EtOAc/Heptane, 10/90). IR (neat) ν_{\max} 3415, 2921, 2844, 1641, 1489, 1456, 1446, 1329, 1285, 1224, 1160, 1054, 1022, 948, 812, 752, 757, 703 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ 7.58 (s, 1H, H15), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{ar}), 7.31-7.24 (m, 2H, $2\times\text{H}_{\text{ar}}$), 7.22-7.18 (m, 3H, $3\times\text{H}_{\text{ar}}$), 7.14-7.08 (m, 4H, $4\times\text{H}_{\text{ar}}$), 7.01 (td, J = 7.6 and 1.3 Hz, 1H, H_{ar}), 6.94-6.92 (m, 2H, $2\times\text{H}_{\text{ar}}$), 5.33 (ddd, J = 17.0, 10.2 and 8.3 Hz, 1H, H16), 5.18 (s, 1H, H15b), 4.89 (dd, J = 10.1 and 1.6 Hz, 1H, H17a), 4.82 (d, J = 17.0 Hz, 1H, H17b), 4.20 (dd, J = 8.6 and 7.1 Hz, 1H, H6a), 3.66 (dd, J = 10.9 and 8.6 Hz, 1H, H6b), 3.20 (d, J = 10.7 Hz, 1H, H4b), 3.15-3.07 (m, 2H, $2\times\text{H}_9$), 2.90-2.82 (m, 1H, H5), 2.61-2.54 (m, 1H, H10a), 2.44 (dt, J = 14.8 and 2.5 Hz, 1H, H10b). ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 148.2 (C_{q} , C), 141.0 (C_{q} , C), 137.4 (C_{q} , C), 137.0 (C_{q} , C), 136.5 (CH, C16), 132.1 (C_{q} , C), 129.1 (CH, $3\times\text{C}_{\text{ar}}$), 127.9 (CH, C_{ar}), 127.3 (CH, C_{ar}), 126.9 (CH, C_{ar}), 126.4 (CH, $2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 124.8 (CH, C_{ar}), 122.3 (CH, C_{ar}), 120.2 (CH, C_{ar}), 119.4 (CH, C_{ar}), 118.0 (CH_2 , C17), 112.4 (C_{q} , C_{ar}), 111.3 (CH, C_{ar}), 100.7 (C_{q} , C_{ar}), 100.6 (CH, C_{ar}), 70.9 (CH_2 , C6), 59.7 (CH, C14b), 54.9 (CH, C5), 52.4 (CH, C15b), 44.1 (CH_2 , C9), 22.6 (CH_2 , C10). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419.2123, found 419.2147.

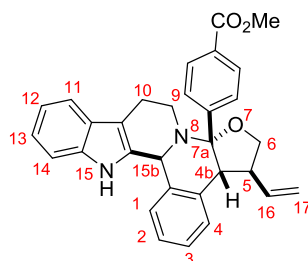
7a-(pyridin-2-yl)-5-vinyl-4b,5,6,7a,9,10,15,15b-octahydrofuro[2,3-c]indolo[2',3':3,4] pyrido[2,1-a]isoquinoline (40b)



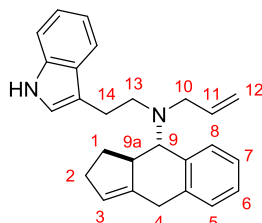
A mixture of 4-((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)amino)but-2-en-1-ol **2h** (20 mg, 0.087 mmol), 2-(pyridin-2-ylethynyl)benzaldehyde **39d** (36 mg, 0.174 mmol), $(\text{PhO})_2\text{PO}(\text{O})\text{H}$ (1.1 mg, 0.004 mmol), $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ (3.2 mg, 0.004 mmol), 4 Å molecular sieves (60 mg) in DCE (0.9 mL) was stirred at 50 °C for 24 h. The crude mixture was then filtered on a silica pad (EtOAc) and concentrated under vacuum. **40b** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 20/80 to 50/50) as a yellow oil (20 mg, 0.048 mmol, 56%). R_f = 0.25 (EtOAc/Heptane, 30/70). IR (neat) ν_{\max} 3402, 3074, 1424, 1411, 1370, 1274, 1224, 1094, 1050, 962, 871, 780, 705 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (s, 1H, H_{ar}), 8.51 (dd, J = 4.7 and 1.7 Hz, 1H, H_{ar}), 8.23 (bs, 1H, H15), 7.66-7.62 (m, 1H, H_{ar}), 7.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.43-7.40 (m, 1H, H_{ar}), 7.23-7.20 (m, 4H, $4\times\text{H}_{\text{ar}}$), 7.11 (td, J = 8.1 and 1.1 Hz, 1H, H_{ar}), 7.03-7.00 (m, 1H, H_{ar}), 5.67 (ddd, J = 17.0, 10.2 and 8.1 Hz, 1H, H16), 5.28 (s, 1H, H15b), 5.08 (dd, J = 10.2 and 1.5 Hz, 1H, H17a), 4.91 (d, J = 17.1 Hz, 1H, H17b), 4.28 (dd, J = 8.8 and 7.2 Hz, 1H, H6a), 3.73 (dd, J = 10.9 and 8.8 Hz, 1H, H6b), 3.16 (d, J = 10.5 Hz, 1H, H4b), 2.98-2.81 (m, 3H, $2\times\text{H}_9$ and H5), 2.64-2.52 (m, 2H, $2\times\text{H}_{10}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 149.0 (CH, C_{ar}), 147.7 (CH, C_{ar}), 142.6 (C_{q} , C), 139.8 (C_{q} , C), 136.6 (C_{q} , C), 135.4 (CH, C16 and C_{q} , C), 133.7 (CH, C_{ar}), 131.5 (C_{q} , C), 129.0 (CH, C_{ar}), 127.4 (C_{q} , C), 127.3 (CH, C_{ar}), 126.9 (CH, C_{ar}), 123.7 (CH, C_{ar}), 123.6 (CH, C_{ar}), 122.0 (CH, C_{ar}), 119.7 (CH, C_{ar}), 118.6 (CH, C_{ar} and CH_2 , C17), 112.0 (C_{q} , C_{ar}), 110.9 (CH, C_{ar}), 98.9 (C_{q} , C_{ar}), 70.8 (CH_2 , C6), 59.1 (CH,

C4b), 53.8 (CH, C5), 51.9 (CH, C15b), 43.4 (CH₂, C9), 22.1 (CH₂, C10). **HRMS (ESI)** calcd for C₂₈H₂₆N₃O [M+H]⁺ 420.2076, found 420.2096.

methyl 4-(5-vinyl-5,6,9,10,15,15b-hexahydrofuro[2,3-c]indolo[2',3':3,4]pyrido[2,1-a]isoquinolin-7a(4bH)-yl)benzoate (40c)

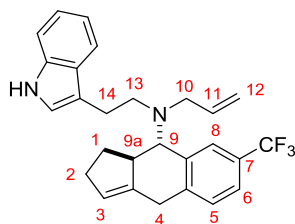


A mixture of 4-((2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)amino)but-2-en-1-ol **2h** (34.5 mg, 0.150 mmol), methyl 4-((2-formylphenyl)ethynyl)benzoate **39e** (79 mg, 0.300 mmol), (PhO)₂PO(O)H (1.9 mg, 0.007 mmol), PPh₃AuNTf₂ (5.5 mg, 0.007 mmol), 4 Å molecular sieves (100 mg) in DCE (1.5 mL) at 50 °C for 24 h. The crude mixture was then filtered on a silica pad (EtOAc) and concentrated under vacuum. **40c** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 20/80 to 50/50) as a yellow oil (39.8 mg, 0.082 mmol, 54 %). *R_f* = 0.23 (EtOAc/Heptane, 30/70). **IR (neat)** *v*_{max} 3374, 2892, 1735, 1482, 1461, 1431, 1299, 1255, 1200, 1061, 1013, 916, 824, 758, 694 cm⁻¹. **¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)** δ 8.13 (bs, 1H, H15), 7.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 7.52-7.41 (m, 5H, 5×H_{ar}), 7.24-7.17 (m, 3H, 3×H_{ar}), 7.11 (td, *J* = 7.9 and 0.8 Hz, 1H, H_{ar}), 7.04-7.01 (m, 1H, H_{ar}), 5.66 (ddd, *J* = 17.0, 10.2 and 8.1 Hz, 1H, H16), 5.27 (s, 1H, H15b), 5.07 (dd, *J* = 10.2 and 1.3 Hz, 1H, H17a), 4.90 (dd, *J* = 17.3 and 1.3 Hz, 1H, H17b), 4.27 (dd, *J* = 8.6 and 7.2 Hz, 1H, H6a), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.72 (dd, *J* = 10.9 and 8.8 Hz, 1H, H6b), 3.15 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H4b), 2.96-2.80 (m, 3H, 2×H₉ and H5), 2.62-2.52 (m, 2H, 2×H10). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)** δ 167.2 (C_q, C), 152.5 (C_q, C), 140.0 (C_q, C), 136.6 (C_q, C), 135.9 (C_q, C), 135.5 (CH, C16), 131.6 (C_q, C), 130.0 (CH, 2×C_{ar}), 129.4 (C_q, C), 129.0 (CH, C_{ar}), 127.4 (C_q, C), 127.2 (CH, C_{ar}), 126.8 (CH, C_{ar}), 125.9 (CH, 2×C_{ar}), 123.7 (CH, C_{ar}), 122.0 (CH, C_{ar}), 119.7 (CH, C_{ar}), 118.7 (CH, C_{ar}), 118.5 (CH₂, C17), 112.1 (C_q, C_{ar}), 110.9 (CH, C_{ar}), 99.9 (C_q, C_{ar}), 70.7 (CH₂, C6), 58.9 (CH, C4b), 54.0 (CH, C5), 52.3 (CH₃, OMe), 51.8 (CH, C15b), 43.5 (CH₂, C9), 22.2 (CH₂, C10). **HRMS (ESI)** calcd for C₃₁H₂₉N₂O₃ [M+H]⁺ 477.2178, found 477.2185.

IX. Synthesis of aminotétralines 42, 43, 44 and 45***N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)-*N*-allyl-2,4,9,9a-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]naphthalen-9-amine (42a)**

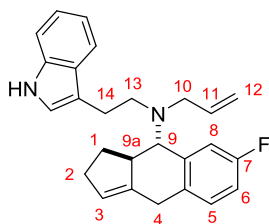
A Schlenck tube was charged with (PhO)₂POOH (1.3 mg, 0.005 mmol), 4 Å molecular sieves (90 mg, powdered) and *N*-allyltryptamine **2a** (43 mg, 0.215 mmol). The Schlenck was evacuated and back-filled with argon three times. 7-phenylhepta-5,6-dienal **3f** (20 mg, 0.107 mmol) and toluene (1.1 mL) were added and the reaction mixture was allowed to stir at 70 °C for 16 h. After the reaction was completed (TLC monitoring), the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered over silica path. **42a** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Hept: 2.5/97.5) as a colorless oil (26 mg, 0.071 mmol, 66 %). *R*_f = 0.23 (EtOAc/Petroleum ether, 5/95). IR (neat) ν_{max} 3422, 3058, 2923, 2450, 1654, 1456, 1418, 1119, 1091, 1012, 995, 915, 798, 739, 700 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.78 (s, 1H, H_{indole}), 7.62 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.08-7.03 (m, 3H, 3×H_{ar}), 7.00-6.95 (m, 2H, 2×H_{ar}), 6.85 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_{ar}), 5.86 (dddd, *J* = 17.1, 10.0, 7.0 and 5.4 Hz, 1H, H11), 5.38 (bs, 1H, H3), 5.13 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H12a), 5.00 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H12b), 3.77 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, H9), 3.47 (bs, 2H, 2×H4), 3.38 (dd, *J* = 14.3 and 4.9 Hz, 1H, H13a), 3.26 (dd, *J* = 14.6 and 7.0 Hz, 1H, H13b), 2.98-2.79 (m, 4H, 2×H14, 2×H10 and H9a), 2.31-2.19 (m, 3H, 2×H2 and H1a), 1.84-1.76 (m, 1H, H1b). ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) 142.5 (C_q, C_{ar}), 140.8 (C_q, C), 139.5 (CH, C11), 137.5 (C_q, C_{ar}), 137.1 (C_q, C_{ar}), 129.3 (CH, C_{ar}), 129.1 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.4 (C_q, C_{ar}), 127.1 (CH, C_{ar}), 126.4 (CH, C_{ar}), 122.6 (CH, C3), 122.4 (CH, C_{ar}), 119.9 (CH, C_{ar}), 119.8 (CH, C_{ar}), 116.1 (CH₂, C12), 115.1 (C_q, C_{ar}), 111.6 (CH, C_{ar}), 68.0 (CH, C9), 55.8 (CH₂, C13), 53.7 (CH₂, C10), 46.4 (CH, C9a), 32.3 (CH₂, C4), 32.2 (CH₂, C2), 31.2 (CH₂, C1), 27.0 (CH₂, C14). HRMS (ESI) calcd for C₂₆H₂₉N₂ [M+H]⁺ 369.2331, found 369.2345.

(9S,9aR)-N-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)-N-allyl-7-(trifluoromethyl)-2,4,9,9a-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]naphthalen-9-amine (42b)



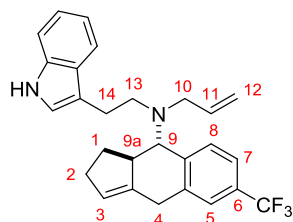
A Schlenck tube was charged with (PhO)₂POOH (2.5 mg, 0.010 mmol), 4 Å molecular sieves (180 mg, powdered) and *N*-allyltryptamine **2a** (79 mg, 0.394 mmol). The Schlenck was evacuated and back-filled with argon three times. 7-phenylhepta-5,6-dienal **3j** (50 mg, 0.197 mmol) and toluene (2.0 mL) were added and the reaction mixture was allowed to stir at 70 °C for 16 h. After the reaction was completed (TLC monitoring), the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered over silica path. **42b** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Hept: 10/90 to 5/95) as a colorless oil (71 mg, 0.163 mmol, 83%). *R_f* = 0.22 (EtOAc/Petroleum ether, 10/90). **IR** (neat) ν_{max} 3419, 2928, 2851, 1618, 1456, 1418, 1330, 1159, 1118, 1073, 921, 742 cm⁻¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) 8.09 (s, 1H, H_{indole}), 7.89 (s, 1H, H_{ar}), 7.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.36 (dd, *J* = 8.1 and 1.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{ar}), 7.18-7.12 (m, 2H, 2×H_{ar}), 7.05 (td, *J* = 7.9 and 1.1 Hz, 1H, H_{ar}), 6.94 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H_{ar}), 5.91 (dddd, *J* = 17.2, 10.1, 7.4 and 5.1 Hz, 1H, H₁₁), 5.51 (bs, 1H, H₃), 5.22 (dd, *J* = 17.1 and 1.5 Hz, 1H, H_{12a}), 5.10 (dd, *J* = 10.2 and 1.1 Hz, 1H, H_{12b}), 3.84 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H₉), 3.58 (bs, 2H, 2×H₄), 3.48-3.41 (m, 1H, H_{10a}), 3.32 (dd, *J* = 14.3 and 7.3 Hz, 1H, H_{10b}), 3.04-2.87 (m, 5H, 2×H₁₃, 2×H₁₄ and H_{9a}), 2.42-2.30 (m, 3H, 2×H₂ and H_{1a}), 1.92-1.86 (m, 1H, H_{1b}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) 141.5 (C_q, C), 141.1 (C_q, C), 140.7 (C_q, C), 138.2 (CH, C₁₁), 136.5 (C_q, C), 128.9 (CH, C_{ar}), 128.2 (q, *J* = 31.8 Hz, C_q, C), 127.7 (C_q, C), 125.7 (q, *J* = 3.3 Hz, CH, C_{ar}), 124.6 (q, *J* = 271.4 Hz, C_q, C), 123.4 (CH, C₃), 123.2 (q, *J* = 3.3 Hz, CH, C_{ar}), 122.0 (CH, C_{ar}), 121.8 (CH, C_{ar}), 119.3 (CH, C_{ar}), 119.0 (CH, C_{ar}), 116.6 (CH, C₁₂), 114.7 (C_q, C), 111.3 (CH, C_{ar}), 66.7 (CH, C₉), 55.1 (CH₂, C₁₀), 52.6 (CH₂, C₁₃), 45.5 (CH, C_{9a}), 31.9 (CH₂, C₂), 31.6 (CH₂, C₄), 31.0 (CH₂, C₁), 26.0 (CH₂, C₁₄). **HRMS (ESI)** calcd for C₂₇H₂₈F₃N₂ [M+H]⁺ 437.2205, found 437.2200.

(9*S*,9*aR*)-*N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)-*N*-allyl-7-fluoro-2,4,9*a*-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]naphthalen-9-amine (42c)



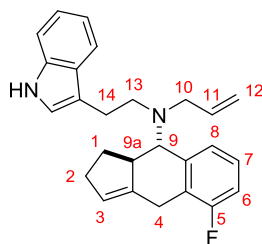
A Schlenck tube was charged with (PhO)₂POOH (1.5 mg, 0.006 mmol), 4 Å molecular sieves (100 mg, powdered) and *N*-allyltryptamine **2a** (49 mg, 0.244 mmol). The Schlenck was evacuated and back-filled with argon three times. 7-phenylhepta-5,6-dienal **3h** (25 mg, 0.122 mmol) and toluene (1.5 mL) were added and the reaction mixture was allowed to stir at 70 °C for 16 h. After the reaction was completed (TLC monitoring), the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered over silica path. **42c** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Hept: 2/98 to 5/95) as a pale green oil (17 mg, 0.044 mmol, 36%). *R_f* = 0.16 (EtOAc/Petroleum ether, 2/98). **IR** (neat) ν_{max} 3419, 2925, 2851, 1611, 1587, 1489, 1456, 1419, 1339, 1251, 1136, 919, 802, 741 cm⁻¹. **¹H NMR (300 MHz, C₆D₆)** 7.72 (dd, *J* = 10.9 and 2.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.63 (dd, *J* = 8.3 and 1.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.24-7.17 (m, 2H, 2×H_{ar}), 7.06 (dd, *J* = 8.5 and 2.1 Hz, 1H, H_{ar}), 6.79 (td, *J* = 10.5 and 2.6 Hz, 1H, H_{ar}), 6.73-6.68 (m, 1H, H_{ar}), 6.59 (s, 1H, H_{indole}), 6.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H_{ar}), 5.85 (dddd, *J* = 17.2, 10.1, 7.3 and 5.2 Hz, 1H, H11), 5.34 (bs, 1H, H3), 5.12 (dd, *J* = 17.1 and 1.3 Hz, 1H, H12a), 4.99 (dd, *J* = 10.0 and 1.3 Hz, 1H, H12b), 3.71 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H9), 3.36-3.25 (m, 3H, H10a and 2×H4), 3.13 (dd, *J* = 14.3 and 7.3 Hz, 1H, H10b), 3.06-2.88 (m, 4H, 2×H13 and 2×H14), 2.78-2.67 (m, 1H, H9a), 2.30-2.24 (m, 2H, 2×H2), 2.16-2.05 (m, 1H, H1a), 1.81-1.68 (m, 1H, H1b). **¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆)** 162.4 (d, *J* = 242.1 Hz, C_q, C), 143.6 (d, *J* = 6.6 Hz, C_q, C), 142.0 (C_q, C), 139.0 (CH, C11), 137.1 (C_q, C), 132.9 (d, *J* = 3.3 Hz, C_q, C), 130.4 (d, *J* = 7.7 Hz, CH, C_{ar}), 123.0 (CH, C3), 122.5 (CH, C_{ar}), 122.0 (CH, C_{ar}), 119.8 (d, *J* = 14.8 Hz, CH, C_{ar}), 116.4 (CH, C12), 115.4 (d, *J* = 22.5 Hz, CH, C_{ar}), 114.9 (C_q, C), 114.2 (d, *J* = 21.4 Hz, CH, C_{ar}), 111.7 (CH, C_{ar}), 67.5 (CH, C9), 55.5 (CH₂, C13), 53.4 (CH₂, C10), 46.0 (CH, C9a), 32.2 (CH₂, C2), 31.4 (CH₂, C1), 31.3 (CH₂, C4), 26.7 (CH₂, C14). **HRMS (ESI)** calcd for C₂₆H₂₈FN₂ [M+H]⁺ 387.2237, found 387.2250.

(9*S*,9*aR*)-*N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl)-*N*-allyl-6-(trifluoromethyl)-2,4,9,9*a*-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]naphthalen-9-amine (42d)



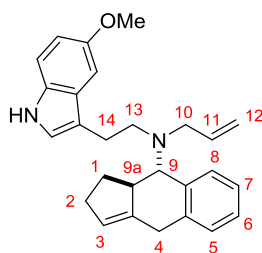
A Schlenck tube was charged with (PhO)₂POOH (2.0 mg, 0.008 mmol), 4 Å molecular sieves (120 mg, powdered) and *N*-allyltryptamine **2a** (63 mg, 0.314 mmol). The Schlenck was evacuated and back-filled with argon three times. 7-phenylhepta-5,6-dienal **3k** (40 mg, 0.157 mmol) and toluene (1.6 mL) were added and the reaction mixture was allowed to stir at 70 °C for 16 h. After the reaction was completed (TLC monitoring), the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered over silica path. **42d** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Hept: 5/95) as a colorless oil (37 mg, 0.085 mmol, 54%). *R_f* = 0.20 (EtOAc/Petroleum ether, 5/95). IR (neat) ν_{max} 3420, 2928, 2853, 1456, 1420, 1330, 1161, 1121, 1079, 919, 742 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, C₆D₆) 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_{ar}), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_{ar}), 7.23-7.17 (m, 3H, 3×H_{ar}), 7.05 (dd, *J* = 8.2 and 0.9 Hz, 1H, H_{ar}), 6.58 (s, 1H, H_{indole}), 6.41 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H_{ar}), 5.87 (dddd, *J* = 17.3, 10.1, 7.3 and 5.2 Hz, 1H, H₁₁), 5.31 (bs, 1H, H₃), 5.16 (dd, *J* = 17.4 and 1.5 Hz, 1H, H_{12a}), 5.05 (dd, *J* = 10.1 and 1.5 Hz, 1H, H_{12b}), 3.68 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H₉), 3.31 (dd, *J* = 14.3 and 4.9 Hz, 1H, H_{10a}), 3.19-3.10 (m, 3H, 2×H₄ and H_{10b}), 3.00-2.83 (m, 4H, 2×H₁₃ and 2×H₁₄), 2.71-2.65 (m, 1H, H_{9a}), 2.29-2.24 (m, 2H, 2×H₂), 2.15-2.08 (m, 1H, H_{1a}), 1.77-1.70 (m, 1H, H_{1b}). ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) 145.1 (C_q, C), 141.2 (C_q, C), 138.9 (CH, C₁₁), 138.3 (C_q, C), 137.1 (C_q, C), 131.1 (CH, C_{ar}), 129.2 (q, *J* = 34.0 Hz, C_q, C), 129.0 (C_q, C), 125.9 (q, *J* = 3.3 Hz, CH, C_{ar}), 125.6 (q, *J* = 271.7 Hz, C_q, C), 123.4 (CH, C_{ar}), 122.9 (q, *J* = 3.3 Hz, CH, C_{ar}), 122.6 (CH, C_{ar}), 121.9 (CH, C₃), 119.9 (CH, C_{ar}), 119.6 (CH, C_{ar}), 116.6 (CH, C₁₂), 114.8 (C_q, C), 111.7 (CH, C_{ar}), 67.4 (CH, C₉), 55.6 (CH₂, C₁₀), 53.3 (CH₂, C₁₃), 45.8 (CH, C_{9a}), 32.2 (CH₂, C₂), 31.7 (CH₂, C₁), 31.5 (CH₂, C₄), 26.7 (CH₂, C₁₄). HRMS (ESI) calcd for C₂₇H₂₈F₃N₂ [M+H]⁺ 437.2205, found 437.2213.

(9S,9aR)-N-(2-(1H-indol-3-yl)ethyl)-N-allyl-5-fluoro-2,4,9,9a-tetrahydro-1H-cyclopenta[*b*]naphthalen-9-amine (42e)



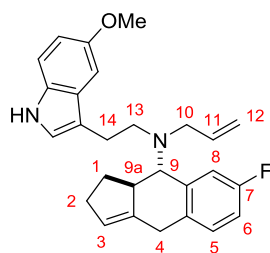
A Schlenck tube was charged with (PhO)₂POOH (2.4 mg, 0.010 mmol), 4 Å molecular sieves (150 mg, powdered) and *N*-allyltryptamine **2a** (79 mg, 0.392 mmol). The Schlenck was evacuated and back-filled with argon three times. 7-phenylhepta-5,6-dienal **3i** (40 mg, 0.196 mmol) and toluene (2.0 mL) were added and the reaction mixture was allowed to stir at 70 °C for 16 h. After the reaction was completed (TLC monitoring), the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered over silica path. **42e** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Hept: 2/98 to 5/95) as a colorless oil (56 mg, 0.145 mmol, 74 %). *R_f* = 0.27 (EtOAc/Petroleum ether, 5/95). **IR (neat)** ν_{max} 3444, 2932, 2851, 2280, 1723, 1616, 1490, 1456, 1330, 1236, 1156, 919, 801, 759, 741 cm⁻¹. **¹H NMR (500 MHz, C₆D₆)** 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.24-7.16 (m, 3H, 3×H_{ar}), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{ar}), 6.98-6.93 (m, 1H, H_{ar}), 6.82 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H, H_{ar}), 6.58 (s, 1H, H_{indole}), 6.44 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H_{ar}), 5.92 (dddd, *J* = 17.2, 10.1, 7.0 and 5.4 Hz, 1H, H11), 5.34 (bs, 1H, H3), 5.17 (dd, *J* = 17.4 and 1.5 Hz, 1H, H12a), 5.04 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, H12b), 3.74 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H9), 3.63-3.58 (m, 1H, H4a), 3.39-3.33 (m, 2H, H4b and H10a), 3.20 (dd, *J* = 14.3 and 7.2 Hz, 1H, H10b), 3.10-2.92 (m, 4H, H13a, 2×H14, H13b), 2.73-2.67 (m, 1H, H9a), 2.27-2.21 (m, 2H, 2×H2), 2.13-2.06 (m, 1H, H1a), 1.81-1.74 (m, 1H, H1b). **¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆)** 161.5 (d, *J* = 243.2 Hz, C_q, C), 143.8 (d, *J* = 3.3 Hz, C_q, C), 140.7 (C_q, C), 139.3 (CH, C11), 137.1 (C_q, C), 128.6 (C_q, C), 127.0 (d, *J* = 8.8 Hz, CH, C_{ar}), 125.2 (d, *J* = 17.0 Hz, C_q, C), 124.3 (d, *J* = 3.3 Hz, CH, C_{ar}), 123.8 (CH, C3), 122.5 (CH, C_{ar}), 121.9 (CH, C_{ar}), 119.9 (CH, C_{ar}), 119.7 (CH, C_{ar}), 116.3 (CH, C12), 115.0 (C_q, C), 113.1 (d, *J* = 22.0 Hz, CH, C_{ar}), 111.7 (CH, C_{ar}), 67.7 (d, *J* = 2.2 Hz, CH, C9), 55.8 (CH₂, C10), 53.8 (CH₂, C13), 46.2 (CH, C9a), 32.1 (CH₂, C2), 31.0 (CH₂, C1), 27.0 (CH₂, C4), 25.3 (d, *J* = 4.9 Hz, CH₂, C14). **HRMS (ESI)** calcd for C₂₆H₂₈FN₂ [M+H]⁺ 387.2237, found 387.2254.

(9S,9aR)-N-allyl-N-(2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-2,4,9,9a-tetrahydro-1H-cyclopenta[*b*]naphthalen-9-amine (42f)



A Schlenk tube was charged with (PhO)₂POOH (1.3 mg, 0.004 mmol), 4 Å molecular sieves (90 mg, powdered) and *N*-allyltryptamine **2b** (49 mg, 0.215 mmol). The Schlenk was evacuated and back-filled with argon three times. 7-phenylhepta-5,6-dienal **3f** (20 mg, 0.107 mmol) and toluene (1.1 mL) were added and the reaction mixture was allowed to stir at 70 °C for 16 h. After the reaction was completed (TLC monitoring), the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered over silica path. **42f** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Hept: 2.5/97.5 to 5/95) as a colorless oil (28 mg, 0.070 mmol, 65%). *R_f* = 0.25 (EtOAc/Petroleum ether, 10/90). IR (neat) ν_{max} 3422, 2925, 2850, 1585, 1485, 1453, 1217, 1175, 1117, 1031, 921, 830, 794, 747, 702 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) 7.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.15-7.05 (m, 4H, 4×H_{ar}), 6.97-6.92 (m, 2H, 2×H_{ar}), 6.60 (s, 1H, H_{indole}), 6.47 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 5.97 (dddd, *J* = 17.2, 10.1, 7.1 and 5.2 Hz, 1H, H11), 5.38 (bs, 1H, H3), 5.19 (dd, *J* = 17.2 and 1.5 Hz, 1H, H12a), 5.04 (dd, *J* = 10.2 and 1.5 Hz, 1H, H12b), 3.87 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H9), 3.57 (s, 3H, OMe), 3.47-3.40 (m, 3H, H10a and 2×H4), 3.247 (dd, *J* = 14.5 and 7.2 Hz, 1H, H10b), 3.16-3.09 (m, 1H, H13a), 3.07-3.01 (m, 2H, 2×H14), 2.99-2.92 (m, 1H, H13b), 2.85-2.77 (m, 1H, H9a), 2.33-2.27 (m, 2H, 2×H2), 2.23-2.13 (m, 1H, H1a), 1.87-1.76 (m, 1H, H1b). ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) 155.1 (C_q, C), 142.5 (C_q, C), 140.8 (C_q, C), 139.5 (CH, C11), 137.5 (C_q, C), 132.3 (C_q, C), 129.2 (CH, C_{ar}), 129.1 (CH, C_{ar}), 129.0 (C_q, C), 127.1 (CH, C_{ar}), 126.4 (CH, C_{ar}), 122.7 (CH, C_{ar}), 122.6 (CH, C3), 116.1 (CH, C12), 114.8 (C_q, C), 113.1 (CH, C_{ar}), 112.4 (CH, C_{ar}), 101.4 (CH, C_{ar}), 68.0 (CH, C9), 55.9 (CH₂, C10), 55.8 (CH₃, OMe), 53.4 (CH₂, C13), 46.4 (CH, C9a), 33.3 (CH₂, C4), 32.2 (CH₂, C2), 31.8 (CH₂, C1), 27.1 (CH₂, C14). HRMS (ESI) calcd for C₂₇H₃₁N₂O [M+H]⁺ 399.2436, found 399.2448.

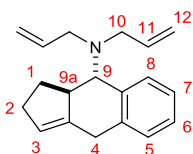
(9S,9aR)-N-allyl-7-fluoro-N-(2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-2,4,9,9a-tetrahydro-1H-cyclopenta[*b*]naphthalen-9-amine (42g)



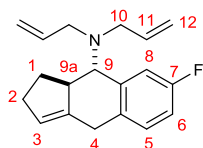
A Schlenk tube was charged with (PhO)₂POOH (1.8 mg, 0.007 mmol), 4 Å molecular sieves (120 mg, powdered) and *N*-allyltryptamine **2b** (68 mg, 0.294 mmol). The Schlenk was evacuated and back-filled with argon three times. 7-phenylhepta-5,6-dienal **3h** (30 mg, 0.147 mmol) and toluene (1.5 mL) were added and the reaction mixture was allowed to stir at 70 °C for 16 h. After the reaction was completed (TLC monitoring), the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered over silica path. **42g** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Hept: 2.5/97.5 to 5/95) as a yellow oil (40 mg, 0.096 mmol, 65 %). *R_f* = 0.30 (EtOAc/Petroleum ether, 5/95). IR (neat) ν_{max} 3418, 2929, 2849, 1610, 1586, 1486, 1455, 1440, 1252, 1218, 1175, 1031, 795 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) 7.75 (dd, *J* = 10.9 and 2.8 Hz, 1H, H_{ar}), 7.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H_{ar}), 7.07 (dd, *J* = 8.9 and 2.4 Hz, 1H, H_{ar}), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H_{ar}), 6.80-6.68 (m, 2H, 2×H_{ar}), 6.59 (s, 1H, H_{indole}), 6.46 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H_{ar}), 5.86 (dddd, *J* = 17.2, 10.1, 7.3 and 5.1 Hz, 1H, H11), 5.35 (bs, 1H, H3), 5.13 (dd, *J* = 17.1 and 1.5 Hz, 1H, H12a), 5.00 (dd, *J* = 10.2 and 1.3 Hz, 1H, H12b), 3.72 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H9), 3.60 (s, 3H, OMe), 3.37-3.27 (m, 3H, H10a and 2×H4), 3.14 (dd, *J* = 14.5 and 7.7 Hz, 1H, H10b), 3.07-2.88 (m, 4H, H13a, 2×H14 and H13b), 2.78-2.69 (m, 1H, H9a), 2.30-2.24 (m, 2H, 2×H2), 2.18-2.07 (m, 1H, H1a), 1.82-1.70 (m, 1H, H1b). ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) 162.5 (d, *J* = 241.5 Hz, C_q, C), 155.1 (C_q, C), 143.6 (d, *J* = 6.0 Hz, C_q, C), 142.0 (C_q, C), 139.1 (CH, C11), 132.8 (d, *J* = 2.7 Hz, C_q, C), 132.3 (C_q, C), 130.3 (d, *J* = 7.1 Hz, CH, C_{ar}), 128.9 (C_q, C), 123.0 (CH, C3), 122.7 (CH, C_{ar}), 116.4 (CH, C12), 115.4 (d, *J* = 22.0 Hz, CH, C_{ar}), 114.6 (C_q, C), 114.2 (d, *J* = 21.4 Hz, CH, C_{ar}), 113.1 (CH, C_{ar}), 112.5 (CH, C_{ar}), 67.4 (CH, C9), 55.8 (CH₃, OMe), 55.5 (CH₂, C10), 53.2 (CH₂, C13), 45.9 (CH, C9a), 32.2 (CH₂, C2), 31.4 (CH₂, C1), 31.3 (CH₂, C4), 26.8 (CH₂, C14). HRMS (ESI) calcd for C₂₇H₃₀FN₂O [M+H]⁺ 417.2342, found 417.2373.

General procedure (10):

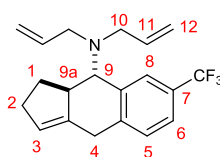
A Schlenk tube was charged with (PhO)₂POOH (0.05 equiv.) and 4 Å molecular sieves (80 mg for 0.100 mmol of **3**, powdered). The Schlenk was evacuated and back-filled with argon three times. Allenal **3** (1 equiv.), diallyamine (2 equiv.) and toluene (C = 0.100 M) were added and the reaction mixture was allowed to stir at 70 °C for 16 h. After the reaction was completed (TLC monitoring), the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered over silica path. The filtrate was concentrated under *vacuum* and purified by flash chromatography on silica gel to give the desired product **43**.

***N,N*-diallyl-2,4,9,9a-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]naphthalen-9-amine (43a)**


43a was prepared according to the general procedure (10) from **3f** (40 mg, 0.215 mmol), diallyamine (42 mg, 0.430 mmol), (PhO)₂POOH (2.7 mg, 0.011 mmol) and 4 Å molecular sieves (170 mg) in toluene (2.2 mL). **43a** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 100 % Petroleum ether) as a yellow oil (39 mg, 0.148 mmol, 69 %). *R_f* = 0.17 (Petroleum ether). IR (neat) ν_{max} 3667, 2973, 2902, 1641, 1450, 1415, 1252, 1066, 994, 914, 745, 702 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{ar}), 7.16-7.10 (m, 2H, 2×H_{ar}), 7.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, H_{ar}), 5.84 (dddd, *J* = 17.2, 10.2, 7.4 and 4.9 Hz, 2H, 2×H₁₁), 5.46 (bs, 1H, H₃), 5.17 (dd, *J* = 17.2 and 1.3 Hz, 2H, 2×H_{12a}), 5.06 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H, 2×H_{12b}), 3.82 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H₉), 3.54 (bs, 1H, 2×H₄), 3.37-3.33 (m, 2H, 2×H₁₀), 3.19 (dd, *J* = 14.4 and 7.5 Hz, 2H, 2×H₁₀), 2.93-2.87 (m, 1H, H_{9a}), 2.38-2.27 (m, 3H, 2×H₂ and H_{1a}), 1.86-1.79 (m, 1H, H_{1b}). ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 141.9 (C_q, C), 140.2 (C_q, C_{ar}), 138.1 (CH, 2×C₁₁), 137.2 (C_q, C_{ar}), 128.5 (CH, 2×C_{ar}), 126.6 (CH, C_{ar}), 125.9 (CH, C_{ar}), 122.5 (CH, C₃), 116.4 (CH₂, 2×C₁₂), 65.4 (CH, C₉), 54.0 (CH₂, 2×C₁₀), 45.6 (CH, C_{9a}), 31.9 (CH₂, C₄), 31.8 (CH₂, C₂), 31.3 (CH₂, C₁). HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₂₄N [M+H]⁺ 266.1909, found 266.1909.

***N,N*-diallyl-7-fluoro-2,4,9,9a-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]naphthalen-9-amine (43b)**

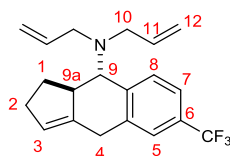
43b was prepared according to the general procedure (10) from **3h** (50 mg, 0.245 mmol), diallyamine (48 mg, 0.490 mmol), (PhO)₂POOH (3.1 mg, 0.012 mmol) and 4 Å molecular sieves (200 mg) in toluene (2.5 mL). **43b** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 100 % Petroleum ether) as a yellow oil (35 mg, 0.117 mmol, 48 %). *R_f* = 0.27 (EtOAc/Petroleum ether, 1/99). IR (neat) ν_{\max} 3081, 2928, 2850, 2820, 1640, 1611, 1585, 1490, 1419, 1256, 1135, 994, 918, 800 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 7.75 (dd, *J* = 11.1 and 2.8 Hz, 1H, H_{ar}), 6.78 (dd, *J* = 8.1 and 2.8 Hz, 1H, H_{ar}), 6.72-6.67 (m, 1H, H_{ar}), 5.75 (dddd, *J* = 17.2, 10.1, 7.6 and 4.8 Hz, 2H, 2×H₁₁), 5.37-5.33 (m, 1H, H₃), 5.09 (dd, *J* = 17.2 and 1.9 Hz, 2H, 2×H_{12a}), 4.97 (dd, *J* = 10.1 and 1.9 Hz, 2H, 2×H_{12b}), 3.73 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H₉), 3.30-3.22 (m, 4H, 2×H₄ and 2×H₁₀), 3.01 (dd, *J* = 14.3 and 7.5 Hz, 2H, 2×H₁₀), 2.74-2.65 (m, 1H, H_{9a}), 2.31-2.24 (m, 2H, 2×H₂), 2.16-2.05 (m, 1H, H_{1a}), 1.78-1.65 (m, 1H, H_{1b}). ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 162.7 (d, *J* = 242.1 Hz, C_q, C_{ar}), 143.4 (d, *J* = 6.6 Hz, C_q, C_{ar}), 141.8 (C_q, C), 138.2 (CH, 2×C₁₁), 132.9 (d, *J* = 2.7 Hz, C_q, C_{ar}), 130.3 (d, *J* = 4.4 Hz, CH, C_{ar}), 123.1 (CH, C₃), 116.9 (CH₂, 2×C₁₂), 115.1 (d, *J* = 22.5 Hz, CH, C_{ar}), 114.2 (d, *J* = 22.0 Hz, CH, C_{ar}), 65.6 (CH, C₉), 54.4 (CH₂, 2×C₁₀), 45.6 (CH, C_{9a}), 32.3 (CH₂, C₂), 31.5 (CH₂, C₁), 31.2 (d, *J* = 4.9 Hz, CH₂, C₄). HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₂₃FN [M+H]⁺ 284.1815, found 284.1819.

***N,N*-diallyl-7-(trifluoromethyl)-2,4,9,9a-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]naphthalen-9-amine (43c)**

43c was prepared according to the general procedure (10) from **3j** (50 mg, 0.197 mmol), diallyamine (38 mg, 0.394 mmol), (PhO)₂POOH (2.5 mg, 0.010 mmol) and 4 Å molecular sieves (160 mg) in toluene (2.0 mL). **43c** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 100% Petroleum ether) as a yellow oil (60 mg, 0.180 mmol, 91 %). *R_f* = 0.18 (100 %, Petroleum ether). IR (neat) ν_{\max} 2930, 2852, 1644, 1616, 1417, 1330, 1161, 1122, 1073, 920 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 8.35 (s, 1H, H_{ar}), 7.29 (dd, *J* = 8.1 and 1.7 Hz, 1H, H_{ar}), 6.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{ar}), 5.76 (dddd, *J* = 17.5, 10.1, 7.4 and 4.8 Hz, 2H, 2×H₁₁), 5.36-5.32 (m, 1H, H₃), 5.09 (dd, *J* = 17.3 and 1.9 Hz, 2H, 2×H_{12a}), 4.97 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H, 2×H_{12b}), 3.70 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H₉), 3.26-3.19 (m, 4H, 2×H₄ and 2×H₁₀), 2.98 (dd, *J* = 14.3 and 7.5 Hz, 2H, 2×H₁₀), 2.70-2.60 (m, 1H, H_{9a}), 2.30-2.22 (m, 2H, 2×H₂), 2.15-2.04 (m, 1H, H_{1a}), 1.76-1.65 (m, 1H, H_{1b}). ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 141.8 (C_q, C_{ar}), 141.5 (C_q,

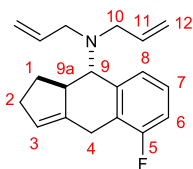
C), 141.0 (C_q , C_{ar}), 137.9 (CH, $2\times C11$), 129.5 (CH, C_{ar}), 128.9 (q, $J = 35.0$ Hz, C_q , C_{ar}), 126.0 (q, $J = 3.3$ Hz, CH, C_{ar}), 125.6 (q, $J = 269.5$ Hz, C_q , C), 123.7 (q, $J = 3.3$ Hz, CH, C_{ar}), 123.6 (CH, C3), 117.0 (CH_2 , $2\times C12$), 65.3 (CH, C9), 54.4 (CH_2 , $2\times C10$), 45.6 (CH, C9a), 32.3 (CH_2 , C2), 31.8 (CH_2 , C1), 31.5 (CH_2 , C4). **HRMS (ESI)** calcd for $C_{20}H_{23}F_3N$ $[M+H]^+$ 334.1783, found 334.1782.

***N,N*-diallyl-6-(trifluoromethyl)-2,4,9,9a-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]naphthalen-9-amine (43e)**



43e was prepared according to the general procedure (10) from **3k** (40 mg, 0.157 mmol), diallyamine (30 mg, 0.314 mmol), $(PhO)_2POOH$ (2.0 mg, 0.008 mmol) and 4 Å molecular sieves (130 mg) in toluene (1.6 mL). **43e** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 100 % Petroleum ether) as a yellow oil (26 mg, 0.078 mmol, 50 %). $R_f = 0.25$ (EtOAc/Petroleum ether, 1/99). **IR (neat)** ν_{max} 2928, 2853, 1609, 1421, 1330, 1162, 1123, 1080, 995, 919, 843 cm^{-1} . **1H NMR (300 MHz, C_6D_6)** δ 7.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.36 (dd, $J = 8.3$ and 1.1 Hz, 1H, H_{ar}), 7.19 (s, 1H, H_{ar}), 5.83–5.69 (m, 2H, $2\times H11$), 5.32 (s, 1H, H3), 5.10 (d, $J = 17.1$ Hz, 2H, $2\times H12a$), 5.01 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H, $2\times H12b$), 3.70 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H9), 3.21 (dd, $J = 14.3$ and 4.7 Hz, 2H, $2\times H10$), 3.15 (s, 2H, $2\times H4$), 3.00 (dd, $J = 14.3$ and 7.5 Hz, 2H, $2\times H10$), 2.70–2.60 (m, 1H, H9a), 2.29–2.22 (m, 2H, $2\times H2$), 2.16–2.05 (m, 1H, H1a), 1.76–1.64 (m, 1H, H1b). **^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6)** δ 141.1 (C_q , C), 138.3 (C_q , C_{ar}), 138.1 (CH, $2\times C11$), 137.9 (C_q , C_{ar}), 129.3 (q, $J = 31.8$ Hz, C_q , C_{ar}), 129.4 (CH, C_{ar}), 125.9 (q, $J = 3.8$ Hz, CH, C_{ar}), 125.6 (q, $J = 271.7$ Hz, C_q , C), 123.5 (CH, C3), 123.1 (q, $J = 3.8$ Hz, CH, C_{ar}), 116.9 (CH_2 , C12), 65.6 (CH, C9), 54.4 (CH_2 , $2\times C10$), 45.6 (CH, C9a), 32.3 (CH_2 , C2), 31.7 (CH_2 , C1), 31.6 (CH_2 , C4). **HRMS (ESI)** calcd for $C_{20}H_{23}F_3N$ $[M+H]^+$ 334.1783, found 334.1791.

***N,N*-diallyl-5-fluoro-2,4,9,9a-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]naphthalen-9-amine (43f)**

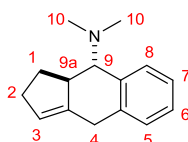


43f was prepared according to the general procedure (10) from **3i** (40 mg, 0.196 mmol), diallyamine (38 mg, 0.392 mmol), $(PhO)_2POOH$ (2.4 mg, 0.010 mmol) and 4 Å molecular sieves (160 mg) in toluene (2.0 mL). **43f** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: 100 % Petroleum ether to EtOAc/Petroleum ether, 1/99) as a colorless oil (40 mg, 0.141 mmol, 72 %). $R_f = 0.15$ (100 % Petroleum ether). **IR (neat)** ν_{max} 3076, 2926, 2850, 1642, 1616, 1579, 1459, 1417, 1237,

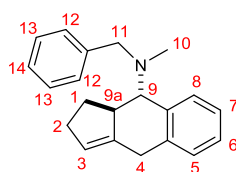
1151, 1122, 1045, 993, 916, 828, 796, 765, 700 cm^{-1} . **^1H NMR (300 MHz, C_6D_6)** δ 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.01-6.93 (m, 1H, H_{ar}), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{ar}), 5.82 (dddd, J = 17.2, 10.1, 7.4 and 5.0 Hz, 2H, $2\times\text{H}_{11}$), 5.34 (t, J = 2.4 Hz, 1H, H_3), 5.16-5.08 (m, 2H, $2\times\text{H}_{12\text{a}}$), 5.03-4.98 (m, 2H, $2\times\text{H}_{12\text{b}}$), 3.75 (d, J = 9.8 Hz, 1H, H_9), 3.63-3.56 (m, 1H, $\text{H}_{4\text{a}}$), 3.39-3.26 (m, 3H, $\text{H}_{4\text{b}}$ and $2\times\text{H}_{10}$), 3.07 (dd, J = 14.4 and 7.4 Hz, 2H, $2\times\text{H}_{10}$), 2.72-2.63 (m, 1H, $\text{H}_{9\text{a}}$), 2.29-2.21 (m, 2H, $2\times\text{H}_2$), 2.15-2.04 (m, 1H, $\text{H}_{1\text{a}}$), 1.79-1.67 (m, 1H, $\text{H}_{1\text{b}}$). **^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6)** δ 161.5 (d, J = 243.2 Hz, C_{q} , C_{ar}), 143.5 (d, J = 3.8 Hz, C_{q} , C_{ar}), 140.5 (C_{q} , C), 138.4 (CH, $2\times\text{C}_{11}$), 127.1 (d, J = 8.8 Hz, CH, C_{ar}), 125.2 (d, J = 17.0 Hz, C_{q} , C_{ar}), 124.1 (d, J = 2.7 Hz, CH, C_{ar}), 123.9 (CH, C3), 116.7 (CH_2 , $2\times\text{C}_{12}$), 113.2 (d, J = 22.0 Hz, CH, C_{ar}), 65.7 (d, J = 2.2 Hz, CH, C9), 54.6 (CH_2 , $2\times\text{C}_{10}$), 45.7 (CH, C9a), 32.2 (CH_2 , C2), 31.2 (CH_2 , C1), 25.2 (d, J = 4.9 Hz, CH_2 , C4). **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284.1815, found 284.1832.

General procedure (11):

A Schlenk tube was charged with (PhO)₂POOH (0.05 equiv.) and 4 Å molecular sieves (80 mg for 0.100 mmol of **3f**, powdered). The Schlenk was evacuated and back-filled with argon three times. Allenal **3f** (1 equiv.), the corresponding amine (2 equiv.) and toluene (C = 0.100 M) were added and the reaction mixture was allowed to stir at 70 °C for 16 h. After the reaction was completed (TLC monitoring), the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered over silica path. The filtrate was concentrated under *vacuum* and purified by flash chromatography on silica gel to give the desired product **44**.

***N,N*-dimethyl-2,4,9,9a-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]naphthalen-9-amine (44a)**

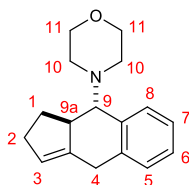
44a was prepared according to the general procedure (11) from **3f** (40 mg, 0.215 mmol), the corresponding amine (20 mg, 0.430 mmol), (PhO)₂POOH (2.7 mg, 0.011 mmol) and 4 Å molecular sieves (170 mg) in toluene (2.1 mL). **44a** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 10/90) as a colorless oil (29 mg, 0.136 mmol, 63 %). *R_f* = 0.20 (EtOAc/Petroleum ether, 10/90). IR (neat) ν_{max} 3048, 2927, 2853, 2820, 2777, 1712, 1483, 1450, 1345, 1279, 1180, 1153, 1032, 953, 832, 745 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 7.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{ar}), 7.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{ar}), 6.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{ar}), 5.39 (s, 1H, H3), 3.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H9), 3.41 (s, 2H, 2×H4), 2.89-2.79 (m, 1H, H9a), 2.35-2.29 (m, 2H, 2×H2), 2.27 (s, 6H, 6×H10), 2.22-2.12 (m, 1H, H1a), 1.67-1.55 (m, 1H, H1b). ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 142.5 (C_q, C), 139.8 (C_q, C_{ar}), 137.3 (C_q, C_{ar}), 129.6 (CH, C_{ar}), 128.9 (CH, C_{ar}), 127.2 (CH, C_{ar}), 126.7 (CH, C_{ar}), 122.6 (CH, C3), 71.5 (CH, C9), 43.5 (CH, C9a), 41.6 (CH₃, 2×C10), 33.0 (CH₂, C1), 32.6 (CH₂, C2), 32.3 (CH₂, C4). HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₂₀N [M+H]⁺ 214.1596, found 214.1592.

***N*-benzyl-*N*-methyl-2,4,9,9a-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]naphthalen-9-amine (44b)**

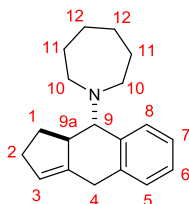
44b was prepared according to the general procedure (11) from **3f** (40 mg, 0.215 mmol), the corresponding amine (52 mg, 0.430 mmol), (PhO)₂POOH (2.7 mg, 0.011 mmol) and 4 Å molecular

sieves (170 mg) in toluene (2.1 mL). **44b** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 1/99) as a colorless oil (43 mg, 0.149 mmol, 70 %). R_f = 0.20 (EtOAc/Petroleum ether, 1/99). IR (neat) ν_{\max} 2925, 2853, 1451, 1026, 746, 698 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.43 (dd, J = 7.2 and 1.5 Hz, 2H, $2\times\text{H}_{\text{ar}}$), 7.26-7.17 (m, 3H, $3\times\text{H}_{\text{ar}}$), 7.14-7.07 (m, 2H, $2\times\text{H}_{\text{ar}}$), 6.97 (dd, J = 7.5 and 0.8 Hz, 1H, H_{ar}), 5.40-5.36 (m, 1H, H3), 3.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H9), 3.66 (d, J = 3.8 Hz, 2H, $2\times\text{H}_{11}$), 3.40 (bs, 2H, $2\times\text{H}_4$), 2.94-2.84 (m, 1H, H9a), 2.35-2.28 (m, 2H, $2\times\text{H}_2$), 2.26-2.17 (m, 1H, H1a), 2.16 (s, 3H, $3\times\text{H}_{10}$), 1.72-1.59 (m, 1H, H1b). ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 142.4 (C_{q} , C), 141.3 (C_{q} , C_{ar}), 140.0 (C_{q} , C_{ar}), 137.5 (C_{q} , C_{ar}), 129.5 (CH, C_{ar}), 129.2 (CH, $2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 129.0 (CH, C_{ar}), 128.9 (CH, $2\times\text{C}_{\text{ar}}$), 127.5 (CH, C_{ar}), 127.3 (CH, C_{ar}), 126.7 (CH, C_{ar}), 122.6 (CH, C3), 71.0 (CH, C9), 60.0 (CH_2 , C11), 44.3 (CH, C9a), 37.6 (CH_3 , C10), 32.7 (CH_2 , C1), 32.5 (CH_2 , C2), 32.2 (CH_2 , C4). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 290.1909, found 290.1901.

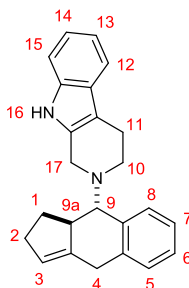
4-(2,4,9,9a-tetrahydro-1H-cyclopenta[b]naphthalen-9-yl)morpholine (44c)



44c was prepared according to the general procedure (11) from **3f** (45 mg, 0.242 mmol), the corresponding amine (42 mg, 0.483 mmol), $(\text{PhO})_2\text{POOH}$ (3.0 mg, 0.012 mmol) and 4 Å molecular sieves (190 mg) in toluene (2.4 mL). **44c** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 5/95 to 10/90) as a colorless oil (38 mg, 0.149 mmol, 62%). R_f = 0.18 (EtOAc/Heptane, 5/95). IR (neat) ν_{\max} 2956, 2848, 1483, 1449, 1291, 1244, 1116, 1007, 854, 813, 746 cm^{-1} . ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.17-7.12 (m, 2H, $2\times\text{H}_{\text{ar}}$), 7.06 (d, J = 7.0 Hz, 1H, H_{ar}), 5.49 (bs, 1H, H3), 3.70 (t, J = 4.3 Hz, 4H, $4\times\text{H}_{11}$), 3.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H, H9), 3.53 (bs, 2H, $2\times\text{H}_4$), 3.01-2.95 (m, 1H, H9a), 2.72-2.63 (m, 4H, $4\times\text{H}_{10}$), 2.40-2.35 (m, 3H, $2\times\text{H}_2$ and H1a), 1.78-1.71 (m, 1H, H1b). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 141.5 (C_{q} , C), 138.4 (C_{q} , C_{ar}), 137.3 (C_{q} , C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 126.8 (CH, C_{ar}), 126.1 (CH, C_{ar}), 122.8 (CH, C3), 71.3 (CH, C9), 68.1 (CH_2 , $2\times\text{C}_{11}$), 50.0 (CH_2 , $2\times\text{C}_{10}$), 43.9 (CH, C9a), 32.2 (CH_2 , C1), 32.0 (CH_2 , C2), 31.7 (CH_2 , C4). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 256.1701, found 256.1696.

1-(2,4,9,9a-tetrahydro-1H-cyclopenta[b]naphthalen-9-yl)azepane (**44d**)

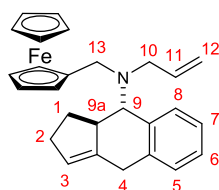
44d was prepared according to the general procedure (11) from **3f** (40 mg, 0.215 mmol), the corresponding amine (43 mg, 0.430 mmol), (PhO)₂POOH (2.7 mg, 0.011 mmol) and 4 Å molecular sieves (170 mg) in toluene (2.1 mL). **44d** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 1/99) as a colorless oil (39 mg, 0.146 mmol, 62 %). *R_f* = 0.25 (EtOAc/Petroleum ether, 2/98). IR (neat) ν_{max} 3047, 2923, 2849, 1663, 1483, 1448, 1340, 1262, 1237, 1129, 1076, 1037, 814, 739 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.65-7.60 (m, 1H, H_{ar}), 7.18-7.05 (m, 3H, 3×H_{ar}), 5.45 (bs, 1H, H3), 3.60 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H9), 3.55 (bs, 2H, 2×H4), 2.89-2.77 (m, 5H, H9a and 4×H10), 2.40-2.33 (m, 2H, 2×H2), 2.30-2.18 (m, 1H, H1a), 1.91-1.79 (m, 1H, H1b), 1.66-1.59 (m, 8H, 4×H12 and 4×H11). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.1 (C_q, C), 140.6 (C_q, C_{ar}), 136.9 (C_q, C_{ar}), 128.6 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 126.4 (CH, C_{ar}), 125.6 (CH, C_{ar}), 122.3 (CH, C3), 72.9 (CH, C9), 53.2 (CH₂, 2×C10), 46.5 (CH, C9a), 31.7 (CH₂, C4), 31.6 (CH₂, C2), 30.9 (CH₂, 2×C11), 30.3 (CH₂, C1), 27.4 (CH₂, 2×C12). HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₂₆N [M+H]⁺ 268.2065, found 268.2057.

2-(2,4,9,9a-tetrahydro-1H-cyclopenta[b]naphthalen-9-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pyrido[3,4-*b*]indole (**44e**)

44e was prepared according to the general procedure (11) from **3f** (40 mg, 0.215 mmol), the corresponding amine (74 mg, 0.430 mmol), (PhO)₂POOH (2.7 mg, 0.011 mmol) and 4 Å molecular sieves (170 mg) in toluene (2.1 mL). **44e** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 5/95) as a yellow oil (42 mg, 0.123 mmol, 57 %). *R_f* = 0.20 (EtOAc/Petroleum ether, 5/95). IR (neat) ν_{max} 3407, 3052, 2924, 2850, 1654, 1624, 1452, 1328, 1238, 1162, 1042, 908, 736 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.64 (s, 1H, H16), 7.52 (dd, *J* = 6.6 and 1.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.32 (dd, *J* = 6.6 and 1.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.20-7.09 (m, 5H, 5×H_{ar}), 5.57 (bs, 1H, H3), 3.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H9), 3.89 (s, 2H, 2×H17), 3.64 (s, 2H, 2×H14), 3.20-3.07 (m,

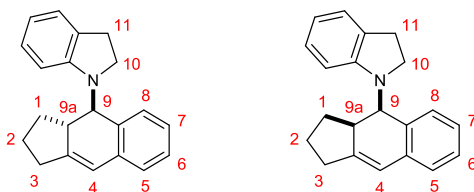
3H, 2×H10 and H9a), 2.91-2.78 (m, 2H, 2×H11), 2.48-2.37 (m, 3H, 2×H2 and H1a), 1.97-1.86 (m, 1H, H1b). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 141.6 (C_q , C), 138.8 (C_q , C_{ar}), 137.0 (C_q , C_{ar}), 136.2 (C_q , C_{ar}), 133.3 (C_q , C_{ar}), 128.8 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 127.7 (C_q , C_{ar}), 126.9 (CH, C_{ar}), 126.3 (CH, C_{ar}), 122.8 (CH, C3), 121.4 (CH, C_{ar}), 119.5 (CH, C_{ar}), 118.1 (CH, C_{ar}), 110.8 (CH, C_{ar}), 109.2 (C_q , C_{ar}), 71.1 (CH, C9), 48.8 (CH_2 , C10), 45.8 (CH_2 , C17), 44.4 (CH, C9a), 32.0 (CH_2 , C4 and C2), 31.8 (CH_2 , C1), 23.1 (CH_2 , C11). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341.2018, found 341.2024.

***N*-Ferrocenylmethyl-*N*-allyl-2,4,9a-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]naphthalen-9-amine (44f)**



44f was prepared according to the general procedure (11) from **3f** (50 mg, 0.268 mmol), the corresponding amine (137 mg, 0.537 mmol), $(\text{PhO})_2\text{POOH}$ (3.3 mg, 0.013 mmol) and 4 Å molecular sieves (210 mg) in toluene (2.7 mL). **44f** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Heptane, 1/99) as a yellow oil (58 mg, 0.137 mmol, 51 %). R_f = 0.30 (EtOAc/Petroleum ether, 2/98). IR (neat) ν_{max} 3366, 3089, 2846, 1682, 1451, 1414, 1231, 1105, 1000, 918, 819, 745 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.17-7.12 (m, 2H, 2× H_{ar}), 7.06 (d, J = 7.0 Hz, 1H, H_{ar}), 5.78 (dddd, J = 17.4, 10.2, 7.3 and 4.9 Hz, 1H, H11), 5.44 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H3), 5.17 (d, J = 17.4 Hz, 1H, H12a), 5.04 (d, J = 10.1 Hz, 1H, H12b), 4.22 (bs, 1H, $\text{H}_{\text{ferrocene}}$), 4.13 (bs, 1H, $\text{H}_{\text{ferrocene}}$), 4.07-4.01 (m, 6H, 6× $\text{H}_{\text{ferrocene}}$), 3.77 (d, J = 9.5 Hz, 1H, H9a), 3.71 (d, J = 13.4 Hz, 1H, H13a), 3.55 (bs, 2H, 2×H4), 3.49 (d, J = 13.7 Hz, 1H, H13b), 3.41-3.35 (m, 1H, H10a), 3.18 (dd, J = 14.6 and 7.3 Hz, 1H, H10b), 2.93-2.88 (m, 1H, H9), 2.36-2.32 (m, 2H, 2×H2), 2.30-2.24 (m, 1H, H1a), 1.82-1.75 (m, 1H, H1b). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 141.9 (C_q , C), 140.3 (C_q , C_{ar}), 138.4 (CH, C11), 137.2 (C_q , C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 128.4 (CH, C_{ar}), 126.5 (CH, C_{ar}), 125.8 (CH, C_{ar}), 122.5 (CH, C3), 116.2 (CH_2 , C12), 86.7 (C_q , $\text{C}_{\text{ferrocene}}$), 69.9 (CH, $\text{C}_{\text{ferrocene}}$), 69.8 (CH, $\text{C}_{\text{ferrocene}}$), 68.7 (CH, 5× $\text{C}_{\text{ferrocene}}$), 68.0 (CH, $\text{C}_{\text{ferrocene}}$), 67.4 (CH, $\text{C}_{\text{ferrocene}}$), 65.2 (CH, C9), 53.8 (CH_2 , C10), 50.5 (CH_2 , C13), 45.8 (CH, C9a), 31.8 (CH_2 , C2), 31.7 (CH_2 , C4), 31.1 (CH_2 , C1). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{FeN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424.1728, found 424.1728.

1-(2,3,3a,4-tetrahydro-1H-cyclopenta[*b*]naphthalen-4-yl)indoline (*trans*-44g) and 1-(2,3,3a,4-tetrahydro-1H-cyclopenta[*b*]naphthalen-4-yl)indoline (*cis*-44g)

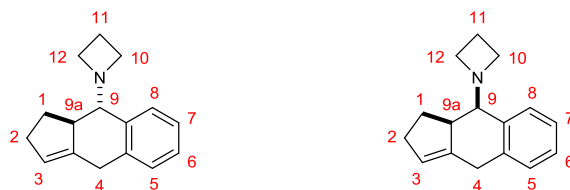


***trans*-44g** et ***cis*-44g** were prepared according to the general procedure (11) from **3f** (70 mg, 0.376 mmol), the corresponding amine (90 mg, 0.792 mmol), (PhO)₂POOH (4.7 mg, 0.019 mmol) and 4 Å molecular sieves (300 mg) in toluene (3.8 mL). Column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 2/98) yielded a mixture of diastereoisomers ***trans*-44g** and ***cis*-44g'** (85 mg, 0.297 mmol, 75 %). Analytically pure samples of ***trans*-44g** and ***cis*-44g'** were obtained by preparative HPLC chromatography.

Data for *trans*-44g. *R_f* = 0.25 (EtOAc/Petroleum ether, 2/98). IR (neat) ν_{\max} 3059, 2978, 2933, 1708, 1654, 1609, 1511, 1492, 1449, 1377, 1302, 1252, 1139, 1121, 1026, 830, 760, 702 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 7.15-7.09 (m, 4H, 4×H_{ar}), 7.03-6.95 (m, 2H, 2×H_{ar}), 6.79-6.70 (m, 2H, 2×H_{ar}), 5.80 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H4), 4.54 (s, 1H, H9), 3.36 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H10a), 3.20 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, H9a), 2.78 (dd, *J* = 17.1 and 7.2 Hz, 1H, H11a), 2.69-2.59 (m, 2H, H11b and H10b), 2.00-1.88 (m, 1H, H3a), 1.80-1.70 (m, 1H, H3b), 1.61-1.53 (m, 3H, 2×H1 and H2a), 1.25-1.16 (m, 1H, H2b). ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 151.1 (C_q, C_{ar}), 148.5 (C_q, C), 139.2 (C_q, C_{ar}), 129.3 (C_q, C_{ar}), 128.9 (CH, 2×C_{ar}), 128.8 (CH, 2×C_{ar}), 127.8 (CH, C_{ar}), 126.6 (CH, C_{ar}), 125.9 (CH, C4), 123.0 (CH, C_{ar}), 121.3 (C_q, C_{ar}), 119.9 (CH, C_{ar}), 53.7 (CH, C9a), 53.3 (CH₂, C10), 50.1 (CH, C9), 29.7 (CH₂, C11), 28.8 (CH₂, C1), 26.4 (CH₂, C3), 19.8 (CH₂, C2). HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₂N [M+H]⁺ 288.1752, found 288.1738.

Data for *cis*-44g. *R_f* = 0.25 (EtOAc/Petroleum ether, 2/98). IR (neat) ν_{\max} 3026, 2929, 2836, 1688, 1601, 1479, 1482, 1479, 1334, 1284, 1266, 1170, 1043, 829, 754, 701 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 7.20-7.06 (m, 5H, 5×H_{ar}), 6.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_{ar}), 6.73-6.65 (m, 2H, 2×H_{ar}), 5.25-5.22 (m, 1H, H4), 4.67-4.64 (m, 1H, H9), 3.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, H10a), 3.20 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, H9a), 2.86-2.78 (m, 1H, H11a), 2.65-2.55 (m, 2H, H11b and H10b), 1.85-1.70 (m, 3H, 2×H3 and H1a), 1.67-1.56 (m, 2H, H1b and H2a), 1.37-1.30 (m, 1H, H2b). ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 151.0 (C_q, C_{ar}), 145.4 (C_q, C), 139.5 (C_q, C_{ar}), 131.1 (CH, 2×C_{ar}), 129.4 (C_q, C_{ar}), 128.9 (CH, 2×C_{ar}), 127.6 (CH, C_{ar}), 127.1 (CH, C_{ar}), 127.0 (CH, C4), 124.4 (C_q, C_{ar}), 122.8 (CH, C_{ar}), 120.2 (CH, C_{ar}), 58.6 (CH, C9a), 54.0 (CH₂, C10), 49.6 (CH, C9), 29.6 (CH₂, C11), 29.4 (CH₂, C1), 26.4 (CH₂, C3), 20.2 (CH₂, C2). HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₂N [M+H]⁺ 288.1752, found 288.1783.

1-(2,4,9,9a-tetrahydro-1H-cyclopenta[b]naphthalen-9-yl)azetidine (*trans*-44h) and 1-(2,4,9,9a-tetrahydro-1H-cyclopenta[b]naphthalen-9-yl)azetidine (*cis*-44h)



A Schlenk tube was charged with 4 Å molecular sieves (170 mg, powdered). The Schlenk was evacuated and back-filled with argon three times. Allenal **3f** (40 mg, 0.215 mmol), azetidine hypochloride (40 mg, 0.430 mmol), triethylamine (23 mg, 0.215 mmol) and toluene (2.1 mL) were added and the reaction mixture was allowed to stir at 70 °C for 16 h. After the reaction was completed (TLC monitoring), the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered over silica path. The filtrate was concentrated under *vacuum* and purified by flash chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 10/90 to 25/75) to give **trans**-44h as a yellow oil (8.5 mg, 0.038 mmol, 17 %) and **cis**-44h as a brown oil (26 mg, 0.115 mmol, 54 %).

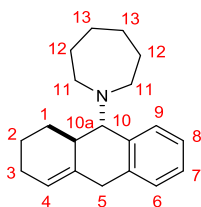
Data for *trans*-44h. R_f = 0.25 (EtOAc/Petroleum ether, 20/80). IR (neat) ν_{\max} 2922, 2852, 1706, 1666, 1449, 1295, 1131, 1039, 744 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.19 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.11 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H_{ar}), 6.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 5.39-5.35 (m, 1H, H3), 3.46 (bs, 2H, 2×H4), 3.36-3.28 (m, 3H, H9 and 2×H12), 2.70-2.67 (m, 1H, H9a), 2.54-2.39 (m, 2H, 2×H10), 2.34-2.27 (m, 2H, 2×H2), 2.10-1.98 (m, 1H, H1a), 1.62-1.50 (m, 3H, H1b and 2×H11). ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 142.2 (C_{q} , C), 140.4 (C_{q} , C_{ar}), 137.1 (C_{q} , C_{ar}), 129.3 (CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C_{ar}), 127.2 (CH, C_{ar}), 126.5 (CH, C_{ar}), 122.7 (CH, C3), 64.1 (CH, C9), 49.1 (CH, C9a), 43.4 (CH_2 , C12), 42.0 (CH_2 , C10), 34.5 (CH_2 , C11), 32.1 (CH_2 , C2), 32.0 (CH_2 , C4), 29.1 (CH_2 , C1). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 226.1596, found 226.1605.

Data for *cis*-44h. R_f = 0.20 (EtOAc/Petroleum ether, 35/65). IR (neat) ν_{\max} 2923, 2852, 1706, 1666, 1449, 1295, 1131, 1081, 1039, 744 cm^{-1} . ^1H NMR (300 MHz, C_6D_6) δ 7.35-7.32 (m, 1H, H_{ar}), 7.11-7.06 (m, 2H, 2× H_{ar}), 7.01-6.98 (m, 1H, H_{ar}), 5.37-5.34 (m, 1H, H3), 3.73 (d, J = 15.3 Hz, 1H, H4a), 3.27 (d, J = 15.4 Hz, 1H, H4b), 3.18 (d, J = 3.3 Hz, 1H, H9), 3.13 (q, J = 6.6 Hz, 2H, 2×H12), 2.89 (q, J = 6.6 Hz, 2H, 2×H10), 2.88-2.83 (m, 1H, H9a), 2.32-2.25 (m, 1H, H2a), 2.17-2.10 (m, 2H, H2b and H1a), 1.73 (quin, J = 6.6 Hz, 2H, 2×H11), 1.45-1.37 (m, 1H, H1b). ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 145.8 (C_{q} , C), 140.3 (C_{q} , C_{ar}), 137.7 (C_{q} , C_{ar}), 130.7 (CH, C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C_{ar}), 126.2 (CH, C_{ar}), 122.1 (CH, C3), 72.8 (CH, C9), 52.7 (CH_2 , C12 and C10), 46.4 (CH, C9a), 34.0 (CH_2 , C1), 33.4 (CH_2 , C4), 32.5 (CH_2 , C2), 17.7 (CH_2 , C11). HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 226.1596, found 226.1593.

General procedure (12):

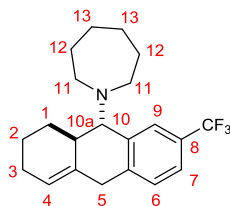
A Schlenk tube was charged with (PhO)₂POOH (0.05 equiv.) and 4 Å molecular sieves (80 mg for 0.100 mmol of **3m** or **3n**, powdered). The Schlenk was evacuated and back-filled with argon three times. Allenal **3m** or **3n** (1 equiv.), the corresponding amine (2 equiv.) and toluene (C = 0.100 M) were added and the reaction mixture was allowed to stir at 110 °C for 16 h. After the reaction was completed (TLC monitoring), the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered over silica path. The filtrate was concentrated under *vacuum* and purified by flash chromatography on silica gel to give the desired product **45**.

1-(1,2,3,9,9a,10-hexahydroanthracen-9-yl)azepane (45a)



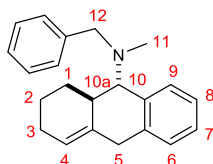
45a was prepared according to the general procedure (12) from **3m** (30 mg, 0.150 mmol), the corresponding amine (30 mg, 0.300 mmol), (PhO)₂POOH (1.9 mg, 0.008 mmol) and 4 Å molecular sieves (120 mg) in toluene (1.5 mL). **45a** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: MTBE/Petroleum ether, 4/96) as a colorless oil (28 mg, 0.099 mmol, 67 %). *R_f* = 0.23 (MTBE/Petroleum ether, 3/97). IR (neat) ν_{max} 2922, 2854, 1676, 1486, 1448, 1354, 1238, 1129, 1079, 963, 871, 743 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.21-7.15 (m, 1H, H_{ar}), 7.10 (td, *J* = 7.5 and 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 6.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_{ar}), 5.59-5.55 (m, 1H, H₄), 3.73 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H₁₀), 3.51 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, H_{5a}), 3.18 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H, H_{5b}), 2.82-2.67 (m, 4H, 4×H₁₁), 2.45-2.37 (m, 1H, H_{10a}), 2.03-1.95 (m, 2H, 2×H₃), 1.87-1.78 (m, 2H, 2×H₁), 1.65-1.47 (m, 10H, 4×H₁₃, 2×H₂ and 4×H₁₂). ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 140.5 (C_q, C), 138.1 (C_q, C_{ar}), 137.2 (C_q, C_{ar}), 128.8 (CH, C_{ar}), 128.7 (CH, C_{ar}), 127.1 (CH, C_{ar}), 126.1 (CH, C_{ar}), 121.3 (CH, C₄), 71.7 (CH, C₁₀), 53.4 (CH₂, 2×C₁₁), 39.6 (CH₂, C₅), 39.5 (CH, C_{10a}), 31.6 (CH₂, 2×C₁₂), 28.2 (CH₂, 2×C₁₃), 27.1 (CH₂, C₁), 26.2 (CH₂, C₃), 20.8 (CH₂, C₂). HRMS (ESI) calcd for C₂₀H₂₈N [M+H]⁺ 282.2222, found 282.2228.

1-(7-(trifluoromethyl)-1,2,3,9,9a,10-hexahydroanthracen-9-yl)azepane (45b)



45b was prepared according to the general procedure (12) from **3n** (45 mg, 0.167 mmol), the corresponding amine (33 mg, 0.334 mmol), (PhO)₂POOH (2.1 mg, 0.008 mmol) and 4 Å molecular sieves (140 mg) in toluene (1.7 mL). **45b** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 2/98) as a colorless oil (41 mg, 0.117 mmol, 70 %). R_f = 0.30 (EtOAc/Petroleum ether, 1/99). IR (neat) ν_{\max} 2926, 2854, 1727, 1617, 1450, 1327, 1159, 1116, 1067, 844 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 8.09 (s, 1H, H_{ar}), 7.29 (dd, J = 7.9 and 1.3 Hz, 1H, H_{ar}), 6.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H_{ar}), 5.54-5.51 (m, 1H, H₄), 3.52 (d, J = 10.5 Hz, 1H, H₁₀), 3.33 (d, J = 18.3 Hz, 1H, H_{5a}), 3.03 (d, J = 18.3 Hz, 1H, H_{5b}), 2.68-2.54 (m, 4H, 4×H₁₁), 2.33-2.26 (m, 1H, H_{10a}), 1.99-1.92 (m, 2H, 2×H₃), 1.74-1.68 (m, 2H, 2×H₁), 1.62-1.42 (m, 10H, 4×H₁₃, 2×H₂ and 4×H₁₂). ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 142.0 (C_q, C), 141.9 (C_q, C_{ar}), 136.0 (C_q, C_{ar}), 129.2 (CH, C_{ar}), 126.5 (q, J = 273.3 Hz, C_q, C_{ar}), 125.9 (CH, C_{ar}), 123.6 (CH, C_{ar}), 122.1 (CH, C₄), 70.5 (CH, C₁₀), 52.6 (CH₂, 2×C₁₁), 38.5 (CH, C_{10a}), 38.4 (CH₂, C₅), 30.9 (CH₂, 2×C₁₂), 27.4 (CH₂, 2×C₁₃), 26.4 (CH₂, C₁), 25.6 (CH₂, C₃), 20.0 (CH₂, C₂). HRMS (ESI) calcd for C₂₁H₂₇F₃N [M+H]⁺ 350.2096, found 350.2089.

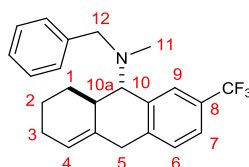
N-benzyl-N-methyl-1,2,3,9,9a,10-hexahydroanthracen-9-amine (45c)



45c was prepared according to the general procedure (12) from **3m** (30 mg, 0.150 mmol), the corresponding amine (29 mg, 0.300 mmol), (PhO)₂POOH (1.9 mg, 0.008 mmol) and 4 Å molecular sieves (120 mg) in toluene (1.5 mL). **45c** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 2/98) as a yellow oil (16 mg, 0.053 mmol, 35 %). R_f = 0.23 (EtOAc/Petroleum ether, 3/97). IR (neat) ν_{\max} 3027, 2924, 2855, 2793, 1678, 1602, 1493, 1450, 1257, 1026, 966, 743, 698 cm⁻¹. ¹H NMR (300 MHz, C₆D₆) δ 7.67 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.37 (d, J = 7.3 Hz, 2H, 2×H_{ar}), 7.25-7.18 (m, 3H, 3×H_{ar}), 7.12-7.07 (m, 2H, 2×H_{ar}), 6.98 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 5.55-5.51 (m, 1H, H₄), 3.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H₁₀), 3.74 (d, J = 4.5 Hz, 2H, 2×H₁₂), 3.47 (d, J = 16.4 Hz, 1H, H_{5a}), 3.12 (d, J = 17.0 Hz, 1H, H_{5b}), 2.57-2.50 (m, 1H, H_{10a}), 2.19 (s, 3H, 3×H₁₁), 1.98-1.84 (m, 3H, 2×H₃ and H_{1a}), 1.76-1.65 (m, 1H, H_{1b}), 1.57-1.49 (m, 2H, 2×H₂). ¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆) δ 141.5 (C_q, C),

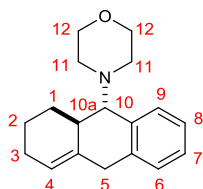
139.4 (C_q, C_{ar}), 138.8 (C_q, C_{ar}), 137.4 (C_q, C_{ar}), 129.5 (CH, C_{ar}), 129.3 (CH, 2×C_{ar}), 128.9 (CH, 2×C_{ar}), 128.5 (CH, C_{ar}), 127.5 (CH, C_{ar}), 127.3 (CH, C_{ar}), 126.4 (CH, C_{ar}), 121.3 (CH, C4), 69.9 (CH, C10), 60.8 (CH₂, C12), 39.6 (CH₂, C5), 39.1 (CH, C10a), 37.7 (CH₃, C11), 29.1 (CH₂, C1), 25.9 (CH₂, C3), 21.4 (CH₂, C2). **HRMS (ESI)** calcd for C₂₂H₂₆N [M+H]⁺ 304.2065, found 304.2051.

***N*-benzyl-*N*-methyl-7-(trifluoromethyl)-1,2,3,9,9a,10-hexahydroanthracen-9-amine (45d)**



45d was prepared according to the general procedure (12) from **3n** (45 mg, 0.167 mmol), the corresponding amine (40 mg, 0.334 mmol), (PhO)₂POOH (2.1 mg, 0.008 mmol) and 4 Å molecular sieves (140 mg) in toluene (1.7 mL). **45d** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 1/99) as a colorless oil (35 mg, 0.094 mmol, 56 %). *R_f* = 0.28 (EtOAc/Petroleum ether, 1/99). **IR (neat)** *v*_{max} 3020, 2944, 2753, 1680, 1495, 1466, 1450, 1245, 1001, 793 cm⁻¹. **¹H NMR (300 MHz, C₆D₆)** δ 8.13 (s, 1H, H_{ar}), 7.34-7.27 (m, 3H, 3×H_{ar}), 7.23-7.19 (m, 2H, 2×H_{ar}), 7.13-7.07 (m, 1H, H_{ar}), 6.94 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{ar}), 5.50-5.46 (m, 1H, H4), 3.63 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H, 2×H12), 3.59 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, H10), 3.29 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, H5a), 2.97 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H, H5b), 2.45-2.37 (m, 1H, H10a), 2.08 (s, 3H, 3×H11), 1.95-1.89 (m, 2H, 2×H3), 1.86-1.76 (m, 1H, H1a), 1.67-1.61 (m, 1H, H1b), 1.60-1.54 (m, 1H, H2a), 1.47-1.44 (m, 1H, H2b). **¹³C NMR (75 MHz, C₆D₆)** δ 142.6 (C_q, C), 140.9 (C_q, C_{ar}), 140.7 (C_q, C_{ar}), 136.1 (C_q, C_{ar}), 129.2 (CH, 2×C_{ar}), 129.0 (CH, 2×C_{ar}), 128.9 (CH, C_{ar}), 127.7 (CH, C_{ar}), 128.9 (q, *J* = 78.0 Hz, C_q, C_{ar}), 126.4 (q, *J* = 3.8 Hz, CH, C_{ar}), 124.6 (q, *J* = 278.8 Hz, C, C_{ar}), 123.8 (q, *J* = 3.8 Hz, CH, C_{ar}), 122.3 (CH, C4), 68.8 (CH, C10), 60.4 (CH₂, C12), 39.1 (CH₂, C5), 38.7 (CH, C10a), 37.5 (CH₃, C11), 28.7 (CH₂, C1), 25.8 (CH₂, C3), 21.1 (CH₂, C2). **HRMS (ESI)** calcd for C₂₃H₂₅F₃N [M+H]⁺ 372.1939, found 371.1933.

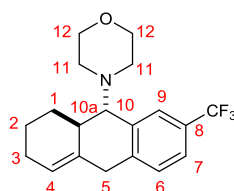
4-(1,2,3,9,9a,10-hexahydroanthracen-9-yl)morpholine (45e)



45e was prepared according to the general procedure (12) from **3m** (50 mg, 0.250 mmol), the corresponding amine (43 mg, 0.500 mmol), (PhO)₂POOH (3.1 mg, 0.012 mmol) and 4 Å molecular sieves (200 mg) in toluene (2.5 mL). **45e** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 5/95) as a yellow solid (19 mg, 0.070 mmol, 28 %). Crystals suitable

for X-ray analysis grown by slow evaporation of acetonitrile-water mixed solution at room temperature. Mp 88-90 °C. R_f = 0.21 (EtOAc/Petroleum ether, 5/95). **IR (neat)** ν_{\max} 2925, 2852, 1485, 1449, 1249, 1116, 1006, 875, 747 cm^{-1} . **^1H NMR (300 MHz, C_6D_6)** δ 7.51 (dd, J = 7.5 and 1.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.15-7.06 (m, 2H, $2\times\text{H}_{\text{ar}}$), 6.96 (dd, J = 7.0 and 1.5 Hz, 1H, H_{ar}), 5.53-5.49 (m, 1H, H4), 3.53 (t, J = 4.5 Hz, 4H, $4\times\text{H}_{12}$), 3.52-3.49 (m, 1H, H5a), 3.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H10), 3.07 (d, J = 16.2 Hz, 1H, H5b), 2.47 (m, 5H, H10a and $4\times\text{H}_{11}$), 1.96-1.89 (m, 2H, $2\times\text{H}_3$), 1.85-1.77 (m, 1H, H1a), 1.57-1.46 (m, 3H, $2\times\text{H}_2$ and H1b). **^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6)** δ 139.4 (C_{q} , C), 138.2 (C_{q} , C_{ar}), 137.8 (C_{q} , C_{ar}), 130.0 (CH, C_{ar}), 128.1 (CH, C_{ar}), 127.5 (CH, C_{ar}), 126.4 (CH, C_{ar}), 121.2 (CH, C4), 70.9 (CH, C10), 68.3 (CH_2 , $2\times\text{C}_{12}$), 50.9 (CH_2 , $2\times\text{C}_{11}$), 39.7 (CH_2 , C5), 38.5 (CH, C10a), 29.9 (CH_2 , C1), 25.8 (CH_2 , C3), 21.8 (CH_2 , C2). **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270.1858, found 270.1860.

4-(7-(trifluoromethyl)-1,2,3,9,9a,10-hexahydroanthracen-9-yl)morpholine (45f)



45f was prepared according to the general procedure (12) from **3n** (45 mg, 0.167 mmol), the corresponding amine (29 mg, 0.334 mmol), $(\text{PhO})_2\text{POOH}$ (2.1 mg, 0.008 mmol) and 4 Å molecular sieves (140 mg) in toluene (1.7 mL). **45f** was obtained after column chromatography on silica gel (eluent: EtOAc/Petroleum ether, 2/98) as a colorless oil (24 mg, 0.071 mmol, 43 %). R_f = 0.38 (EtOAc/Petroleum ether, 5/95). **IR (neat)** ν_{\max} 2930, 2853, 1726, 1616, 1452, 1323, 1159, 1112, 1066, 901, 719 cm^{-1} . **^1H NMR (300 MHz, C_6D_6)** δ 8.01 (s, 1H, H_{ar}), 7.29 (dd, J = 7.9 and 1.7 Hz, 1H, H_{ar}), 6.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H_{ar}), 5.50-5.45 (m, 1H, H4), 3.46 (t, J = 4.7 Hz, 4H, $4\times\text{H}_{12}$), 3.33-3.24 (m, 2H, H10 and H5a), 2.96 (d, J = 17.5 Hz, 1H, H5b), 2.35-2.21 (m, 5H, H10a and $4\times\text{H}_{11}$), 1.93-1.87 (m, 2H, $2\times\text{H}_3$), 1.77-1.70 (m, 1H, H1a), 1.48-1.37 (m, 2H, $2\times\text{H}_2$), 1.30-1.19 (m, 1H, H1b). **^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6)** δ 142.9 (C_{q} , C), 139.8 (C_{q} , C_{ar}), 136.3 (C_{q} , C_{ar}), 132.4 (CH, C_{ar}), 126.6 (q, J = 3.8 Hz, CH, C_{ar}), 125.1 (q, J = 271.3 Hz, C, C_{ar}), 124.1 (q, J = 3.3 Hz, CH, C_{ar}), 122.3 (CH, C4), 125.8 (C_{q} , C_{ar}), 69.8 (CH, C10), 68.2 (CH_2 , $2\times\text{C}_{12}$), 50.4 (CH_2 , $2\times\text{C}_{11}$), 39.1 (CH_2 , C5), 38.1 (CH, C10a), 29.3 (CH_2 , C1), 25.7 (CH_2 , C3), 21.3 (CH_2 , C2). **HRMS (ESI)** calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338.1732, found 338.1734.

Titre : Cyclisations métallocatalysées pour la synthèse de composés indoliques polycycliques

Mots clés : Organocatalyse, réaction de Pictet-Spengler, catalyse organométallique, chimie hétérocyclique, synthèse organique, indole.

Résumé : Le noyau indolique est l'un des complexes.

hétérocycles les plus présents dans les composés naturels ou non présentant des activités biologiques d'intérêt. L'accès à des structures toujours plus complexes, présentant plusieurs cycles, des centres stéréogènes, et une diversité structurale importante, est l'un des enjeux important dans la découverte de nouvelles structures potentiellement actives.

Au cours de ce travail de thèse, nous nous sommes intéressés à la mise au point de nouvelles réactions de cyclisation métallocatalysées, de tétrahydro- β -carbolines présentant une fonction insaturée, permettant l'accès à des composés polycycliques

La réaction de Pictet-Spengler énantiosélective catalysée par des acides phosphoriques chiraux a été utilisée comme réaction-clé pour le contrôle de l'asymétrie, à partir de *N*-allyl tryptamines et d'allénaldéhydes fonctionnalisés, permettant d'obtenir des tétrahydro- β -carbolines avec d'excellents excès énantiomériques (85-97%). Les réactions de cyclisation catalysées par des complexes de Pd(0) ou d'Au(I) ont permis l'obtention de différents composés polycycliques chiraux. Les régio-, chimio- et diastéréosélectivité des réactions de cyclisation ont été étudiées, ainsi que les mécanismes réactionnels.

Title : Metallocatalyzed cyclizations for the synthesis of indolic polycyclic compounds

Keywords : Organocatalysis, Pictet-Spengler reaction, organometallic catalysis, heterocyclic chemistry, organic synthesis, indole.

Abstract : The indole ring is one of the most prominent heterocycle in natural products or bioactive compounds. The access to complex structures featuring several cycles, stereogenic centers, is one of the main challenge en route to the discovery of new potentially bioactive structures.

During this PhD work, we developed metallocatalyzed cyclizations of tetrahydro- β -carbolines presenting an unsaturated function to access to complex chiral, polycyclic compounds. The asymmetric organocatalyzed Pictet-Spengler reaction was used as a key step for the control of the asymmetry, starting from *N*-allyl tryptamines

and allenaldehydes. The corresponding tetrahydro- β -carbolines were obtained in excellent yields and enantiomeric excesses.

Several cyclization reactions were developed using these substrates, catalyzed by Pd(0) or Au(I) complexes, furnishing the targeted chiral tetracyclic derivatives. The mechanisms of these reactions, the regio-, chem- and diastereoselectivity of these reactions were studied.

The large numbers of compounds that have been obtained via these routes present a large structural diversity that will hopefully lead to important findings in the field of bioactivity determination.